FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-:-:-:-:-

Année 1973 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

Diplôme d'Etat

par

Olivier KOURILSKY

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 1er Avril 1945 à Boulogne-Billancourt

-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

-:-:-:-:-

ROLE DU FOIE DANS LA SYNTHESE DE CERTAINS COMPOSANTS DU COMPLEMENT "IN VIVO" : DONNEES APPORTEES PAR L'ETUDE DE 53 MALADES ATTEINTS D'AFFECTIONS HEPATIQUES DIVERSES

Président : Monsieur Jacques CAROLI, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542716_0004

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Année 1973 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

Diplôme d'Etat

par

Olivier KOURILSKY

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 1er Avril 1945 à Boulogne-Billancourt

-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le :

-:-:-:-:-

ROLE DU FOIE DANS LA SYNTHESE DE CERTAINS COMPOSANTS DU COMPLEMENT "IN VIVO" : DONNEES APPORTEES PAR L'ETUDE DE 53 MALADES ATTEINTS D'AFFECTIONS HEPATIQUES DIVERSES

Président : Monsieur Jacques CAROLI, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-:-

Professeurs titulaires

-:-:-:-

MM. ANDRE R.	Hématologie	MM. GOSSET J.	Chirurgie
BRISSAUD H.	Pédiatrie	GOLVAN J.J.	Parasitologie
BROCARD R.	Médecine	HUGELIN A.	Physiologie
CAROLI J.	Médecine	LAPLANE R.	Pédiatrie
CATINAT J.	Cardiologie	LE LORIER G.	Obstétrique
CERBONNET G.	Chirurgie	LOEPER J.	Médecine expérimentale
CHALUT J.	Radiologie		Immunologie
CHERIGIE Ed.	Radiologie	LOYGUE J.	Chirurgie
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile	MAROIS M.	Histologie
CONTAMIN Fr.	Neurologie	MERGER R.	Obstétrique
CONTE M.	Médecine	MILHAUD G.	Biophysique
DAGUET L.	Bactériologie	NICK J.	Neurologie
DEBRAY J.	Médecine	ORCEL L.	Anatomie pathologique
DRY J.	Médecine	PERRAULT M.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
GERBEAUX J.	Thérapeutique	POLONOVSKI J.	Biochimie
GIRARD F.	Physiologie	RICHET G.	Néphrologie

Professeurs sans chaire

-:-:-:-

MM. BRICOUT F.	Bactério-virologie	MM. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
M. DUHAMEL G.	Hématologie	ROUX Ch.	Embryologie
		PIERON R.	Pneumo-phtisiologie

Maîtres de Conférences

-:-:-:-:-

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. HUGUIER M.	Chirurgie
Mme ARON D.	Ophtalmologie	KRULIK M.	Médecine générale
MM. AMSTUTZ F.	Réanimation	LASFARGUES G.	Pédiatrie
APOIL A.	Ortho. Traum.	LAUGIER A.	Radiologie
ARDAILLOU R.	Physiologie	LEVY V.G.	Médecine
ATTAL C.	Pédiatrie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
BAUX S.	Chirurgie	MENSCH B.	Biophysique
BOURY G.	Chirurgie	MERY J.-Ph.	Néphrologie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
CHOUARD Cl.	O.R.L.	MM. NAJMAN A.	Hématologie
CLOAREC M.	Médecine	NICOLLE M.	Neurologie
Mme COMBRISSON A.	Hématologie	OPOLON J.	Médecine
MM. DECROIX G.	Pneumo-phtisiologie	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
DELIGNE P.	Anesthésiologie	PISSARRO B.	Médecine préventive
DOYON D.	Radiologie	RAMPINI Cl.	Biochimie
FONTAINE J.L.	Pédiatrie	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
FOUET P.	Thérapeutique	ROLAND J.	Anatomie-pathologique
GAUTIER H.	Physiologie	SALAT J.	Obstétrique
GRUNER M.	Chirurgie infantile	SALMON Ch.	Hématologie
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	SANTARELLI J.	Obstétrique
GUIRAUDON G.	Anatomie	WARGON H.	Médecine expérimentale
HERMAN D.	Médecine	WEINMANN S.	Biochimie
HUGUET Cl.	Chirurgie	WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants associés

-:-:-:-:-

M. ELIAKIS Em.	Médecine légale	

Enseignants contractuels

-:-:-:-:-

M. C. A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

-:-:-:-:-

MM. BENOIST	Rhumatologie	MM. DUNET	Endocrinologie
BRUEZIERE	Chirurgie infantile	LOFFREDO	Obstétrique
CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

-:-:-:-:-

MM. CASASSUS	Cardiologie	MM. HIVET	Chirurgie
COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
GALLOUADEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie

A mes parents

qui m'ont montré l'exemple de médecins ayant su réussir leur vie professionnelle et familiale tout en se consacrant au service des autres.

A Annick

qui a courageusement choisi de partager l'existence aventureuse d'un interne à vocation hospitalo-universitaire, et dont le soutien m'est irremplaçable.

A mes beaux-parents

qui m'ont accueilli comme un fils et auxquels me lie une profonde affection.

A mes frères et soeurs, médecins et non médecins,

dont l'aide m'a si souvent été d'un grand secours.

A Hélène et Hermann Hinglais,

qui m'ont dès mon plus jeune âge appris la valeur de la biologie.

A ma famille,

A mes amis

A Monsieur le Professeur Jacques CAROLI

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Six mois d'externat dans son service m'ont permis d'apprécier son exceptionnel sens clinique et ses grandes qualités humaines, qu'il fait rayonner autour de lui.

Qu'il trouve ici le témoignage de mon profond respect et de mon sincère attachement.

A Monsieur le Professeur Gabriel RICHET

qui a bien voulu accepter le sujet de cette thèse, inhabituel pour un futur néphrologue.

Sa personnalité peu commune - d'où l'humour est loin d'être exclu - marquée par une honnêteté intellectuelle intransigeante, la recherche incessante de nouvelles idées, a vigoureusement influencé ma formation médicale tout au long de mon internat.

A son contact, et encouragé par lui, j'ai appris ce qu'était le vrai travail.

Qu'il soit assuré de ma très grande reconnaissance et de mon indéfectible attachement.

A Monsieur le Professeur Jean HAMBURGER

chez qui j'ai eu la chance d'acquérir les bases de la Néphrologie.

Comme tous ses élèves, j'ai été profondément impressionné par la clarté de son enseignement et sa remarquable organisation.

Je le remercie de cet exemple que je ne saurais oublier.

A Monsieur le Professeur Jean CROSNIER

auprès de qui j'ai appris, pendant un an, la valeur d'une excellente analyse clinique, la rigueur des déductions diagnostiques, et la prudence nécessaire à toute thérapeutique efficace.

En témoignage de ma profonde gratitude et de mon fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Fernand BRICOUT

qui m'a rendu un inestimable service en me permettant de suivre le Certificat d'Immunologie de l'Institut Pasteur, et qui m'a initié au travail de laboratoire.

Son aide et son amitié m'ont été très précieuses.

A Monsieur le Docteur André PELTIER

qui m'a incorporé, pendant près de deux ans, dans son équipe, et à qui je dois tout ce que j'ai appris sur le complément. Il a constamment guidé mon travail dans cette branche de l'Immunologie, et en particulier celui qui a fait l'objet de cette thèse.

Qu'ils soient assurés de toute ma reconnaissance et de ma sincère amitié.

A mes maîtres d'externat

- Docteur R. HOUDART
- Docteur J.P. CALVET
- Docteur R. ASSELAIN
- Professeur J. CAROLI
- Professeur M. LAMY

A mes maîtres d'Internat

- Professeur J. CROSNIER
- Professeur F. BRICOUT
- Docteur A. RYCKEWAERT
- Professeur S. de SEZE
- Professeur R. TRICOT
- Professeur G. RICHET

A mes maîtres de l'Institut Pasteur

Au Docteur D.K. PETERS, (Royal Postgraduate Medical School, Londres)

qui a accepté de m'accueillir dans son laboratoire à Hammersmith Hospital.

A mes conférenciers d'internat

- Professeur Agrégé A. NAJMAN
- Docteur J.C. VALCKE
- Professeur Agrégé J.P. LENRIOT

Au Docteur Michel LESKI

qui m'a transmis, avec amitié, un peu de sa grande expérience en Néphrologie et en transplantation rénale.

Aux Docteurs

Claude LEROUX-ROBERT

Jean-Yves MULLER, IHP

Renée ROUQUES

qui ont récemment quitté le service de Néphrologie de l'Hôpital Tenon.

En amical souvenir.

A l'équipe du Service de Néphrologie de l'Hôpital Tenon,
et en particulier :

A Madame le Professeur Agrégé Françoise MIGNON

Six mois de collaboration sans l'ombre d'un désaccord m'ont permis de profiter pleinement de son enseignement précieux.

Aux chercheurs et techniciens de l'U 64 de l'I.N.S.E.R.M.,
et en particulier :

A Madame le Docteur Liliane MOREL-MAROGER

à qui je dois tant pour l'aide efficace et amicale qu'elle m'a toujours apportée.

A Madame Ghislaine NEUILLY

au dévouement de qui j'ai si souvent fait appel pour pouvoir concilier la clinique et le laboratoire.

A tous ceux qui m'ont aidé pour ce travail :

Aux chercheurs et techniciennes du laboratoire du Docteur PELTIER:

Françoise PASQUIER
Thérèse HAIM
Colette LEROY

et tout particulièrement Marie-Cécile VIAL

dont la contribution fut déterminante.

A Messieurs

le Professeur Agrégé V.G. LEVY
le Professeur Agrégé J. OPOLON
le Docteur R. MODIGLIANI
le Professeur Agrégé D. KUNTZ
le Docteur J. VEDRENNE
le Docteur B. SUIED

qui m'ont toujours chaleureusement accueilli et judicieusement conseillé.

A Madame Danièle VISCARDI
Monsieur Georges DEVELAY
Monsieur Gérard LASHERMES

Avec toute ma gratitude.

ROLE DU FOIE DANS LA SYNTHESE DE CERTAINS COMPOSANTS DU COMPLEMENT "IN VIVO" : DONNEES APPORTEES PAR L'ETUDE DE 53 MALADES ATTEINTS D'AFFECTIONS HEPATIQUES DIVERSES

P L A N

INTRODUCTION

1er CHAPITRE. DONNEES GENERALES

I. LE SYSTEME COMPLEMENTAIRE

II. BIOSYNTHESE DU COMPLEMENT

A. Les méthodes utilisées

B. Les résultats obtenus

III. ROLE DU FOIE DANS LA SYNTHESE DU COMPLEMENT

A. In vitro

B. In vivo

C. Le type cellulaire

2me CHAPITRE. L'ABAISSEMENT DU COMPLEMENT SERIQUE AU COURS DES MALADIES HEPATIQUES

I. LES ANOMALIES OBSERVEES

A. Complément total

B. Composants du complément

II. LES EXPLICATIONS PROPOSEES

A. Au cours des hépatites aiguës virales

B. Au cours des affections hépatiques chroniques

C. Après transplantation hépatique

3me CHAPITRE. EXPOSE DE NOTRE TRAVAIL PERSONNEL

I. OBJECTIF DE CETTE ETUDE

II. MATERIEL ET METHODES

A. Sérums

B. Complément total et composants

C. Données cliniques et biologiques

D. Calculs statistiques

III. ANALYSE DES RESULTATS

A. Valeurs du complément total et de ses composants dans les différentes catégories de malades étudiés.

B. Corrélations entre taux du complément total, de ses composants et tests de la fonction de synthèse hépatique.

C. Taux du complément et anomalies immunologiques.

D. Variations respectives du pouvoir anti-complémentaire, du taux de complément et du taux de gamma-globulines.

IV. DISCUSSION

A. Valeurs du complément total et de ses composants dans les différentes catégories de malades étudiés.

B. Corrélations entre taux du complément total, de ses composants et tests de la fonction de synthèse hépatique.

C. Taux du complément et anomalies immunologiques.

D. Variations respectives du pouvoir anti-complémentaire, du taux de complément et du taux de gamma-globulines.

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

L'idée du travail que nous présentons ici nous est venue après avoir constaté l'existence de 6 cirrhoses du foie parmi 50 cas d'abaissement du complément sérique (ou hypocomplémentémie) que nous avions étudiés. En effet, la baisse du complément sérique dans les cirrhoses pouvait théoriquement relever : soit d'un défaut de synthèse de certains composants du complément normalement élaborés par le foie (dû à l'insuffisance hépato-cellulaire) ; soit d'une consommation de complément sous l'influence de mécanismes immunologiques (dont l'intervention est fréquente au cours de nombreuses affections hépatiques).

Nous avons donc décidé d'approfondir le mécanisme de cet abaissement du complément sérique dans certaines maladies du foie, en particulier par comparaison avec les troubles des fonctions de synthèse connues.

Le recueil des sérums a été assuré grâce à l'aide précieuse de plusieurs services hospitaliers parisiens. Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance au Professeur J. CAROLI (Hôpital Saint-Antoine) et au Professeur J.J. BERNIER (Hôpital Saint-Lazare), ainsi qu'au Docteur A. RYCKEWAERT, au Professeur M. LAMOTTE (Hôpital Lariboisière), au Professeur Agrégé Ch. BACH et au Professeur D. ALAGILLE (Hôpital Bicêtre) qui nous ont fourni les sérums et donné toutes facilités pour consulter les dossiers des malades. Leurs collaborateurs nous ont toujours réservé un accueil très chaleureux et ne nous ont pas ménagé leurs conseils amicaux.

Les dosages du complément total et de ses composants, ainsi que les recherches d'anticorps anti-tissus, anti-noyaux et la détection des facteurs rhumatoïdes par immunofluorescence ont été effectués dans le laboratoire du

A. PELTIER, à l'Hôpital Lariboisière ; et par conséquent entourés de toutes les garanties techniques indispensables.

Cette étude a été nécessairement limitée dans le temps ; le nombre relativement restreint des sérums examinés nous a néanmoins permis de démontrer, comme nous le verrons, certaines corrélations statistiquement significatives. Au moment où nous terminions ce travail, FINLAYSON et coll. ont publié les résultats d'un travail du même ordre, qui analysait les relations entre le complément total, le C_4 et le C_3 d'une part ; certains tests de la fonction de synthèse hépatique d'autre part, chez 110 malades atteints d'affections du foie. Nous sommes heureux de constater que notre étude a abouti aux mêmes conclusions.

Avant d'exposer nos résultats, nous rappellerons quelques données générales concernant en particulier la biosynthèse du complément, et envisagerons les anomalies du système complémentaire observées au cours des maladies hépatiques.

PREMIER CHAPITRE

D O N N E E S G E N E R A L E S

I. LE SYSTEME COMPLEMENTAIRE.

Le complément, défini dès la fin du 19me siècle par BORDET comme une propriété thermolabile, présente dans le sérum frais indépendamment de toute immunisation, et nécessaire pour provoquer la lyse des globules rouges ou des bactéries sensibilisés par des anticorps spécifiques, est un ensemble de protéines sériques représentant environ 10% des globulines du sérum humain normal.

Ce système complexe, qui comprend 9 composants (désignés numériquement de C_1 à C_9) et 3 principaux inhibiteurs (inhibiteurs de la C_1-estérase, de C_3, et de C_6) est le médiateur essentiel d'un grand nombre de réactions immunologiques. Son activation se produit le plus souvent au contact de la fraction anticorps d'un complexe antigène-anticorps : elle engage, suivant un ordre bien défini, les divers composants dans une série d'interactions de nature enzymatique et a un triple résultat :

- lésions irréversibles des membranes cellulaires aboutissant à la cytolyse.
- apparition de produits biologiquement actifs dans l'inflammation.
- stimulation des processus de coagulation.

Les travaux de ces quinze dernières années ont permis l'individualisation des différents composants du complément ; l'analyse précise des mécanismes et des voies d'activation complémentaire ; ainsi que la mise en évidence du rôle majeur joué par le complément dans les réactions de défense de l'organisme comme dans nombre de phénomènes immunopathologiques.

Dans le cadre de cet exposé, nous nous limiterons volontairement à cette brève définition du système du complément. Le lecteur intéressé en trouvera une description

très complète dans une récente revue générale (53).

II. BIOSYNTHESE DU COMPLEMENT

A. LES METHODES UTILISEES.

L'étude des lieux de synthèse des composants du complément, d'un grand intérêt théorique et pratique (par exemple pour interpréter leurs variations dans une situation pathologique donnée), a bénéficié de trois techniques principales :

- l'analyse radio-immunoélectrophorétique du liquide surnageant de cultures de tissus (après incorporation d'acides aminés marqués précurseurs des protéines à étudier)

- une adaptation de la technique des plaques d'hémolyse, qui a l'avantage de déceler la production de composants biologiquement actifs.

- le dosage de composants dans le liquide surnageant de cultures de tissus.

A ces trois techniques sont venues s'ajouter la détection des protéines au niveau cellulaire par immunofluorescence, et certaines observations recueillies au cours de transplantations d'organes.

B. LES RESULTATS OBTENUS.

Grâce à ces méthodes, les tissus - et dans certains cas les types cellulaires - capables de synthétiser les composants du complément ont pu être en grande partie identifiés (14). Il est alors apparu que la production de ces

composants pouvait être assurée à des sites très variés, principalement par trois sortes de cellules :

- les cellules du système réticulo-endothélial (présentes dans le foie, la rate, les ganglions, la moelle, le thymus, les poumons) ; en particulier pour C_{1q} (+) (74) C_4 et C_2 (41, 67, 72, 82), C_3 (6, 31, 75, 77).

- certaines cellules épithéliales :intestin pour C_1 (12, 13), foie pour C_4 et C_3 (35, 76), par exemple.

- des fibroblastes pour C_4 et C_3 (76).

III. ROLE DU FOIE DANS LA SYNTHESE DE CERTAINS COMPOSANTS DU COMPLEMENT.

Parmi les nombreux organes ainsi impliqués dans la synthèse des composants du complément, le foie occupe une place très importante.

A. IN VITRO.

Il semble en effet capable de synthétiser la plupart des composants du complément.

1. L'inhibiteur de la C_1-estérase ($C_{1\ INH}$)

- GITLIN et BIASUCCI ont démontré l'incorporation, par le foie humain foetal, d'acides aminés marqués dans la

---

(+) Le premier composant du complément, C_1, est un complexe trimoléculaire dont la cohésion est assurée par l'ion calcium : il comporte trois sous-unités : C_{1q}, C_{1r} et C_{1s}.

molécule de $C_{1\ INH}$ (23).

- COLTEN a décelé la présence de $C_{1\ INH}$ biologiquement actif dans le surnageant de culture de foie humain (foetus et enfant de 15 ans) à la 70me heure (11).

- JOHNSON et coll. ont détecté le $C_{1\ INH}$ par immunofluorescence dans les hépatocytes de sujets normaux, mais non dans ceux de malades atteints d'oedème angio-neurotique héréditaire ; ceci suggère que la déficience en $C_{1\ INH}$ observée chez ces patients est due à un défaut de synthèse hépatique de cette protéine (35).

2. Le C_4 (β_{1E}-globuline).

- La synthèse de C_4 par le foie a été démontrée chez le cobaye par LITTLETON et coll. (41) à l'aide d'une technique de plaques d'hémolyse ; par COLTEN et FRANK (15) - radio-immunoélectrophorèse et dosage de C_4 dans le liquide surnageant de culture - ; et par JENSEN (33) - dosage de C_4 dans le surnageant.

- COLTEN (11) et ADENOLFI et coll. (1) ont également démontré cette synthèse hépatique de C_4 chez le foetus humain, respectivement par dosage de C_4 dans le liquide surnageant de culture de tissus et par radio-immunoélectrophorèse.

- enfin, JOHNSON et coll. (35) ont détecté par immunofluorescence du C_4 dans les hépatocytes de sujets adultes.

3. Le C_2.

- COLTEN (11) a pu démontrer la synthèse de C_2 biologiquement actif par le foie humain foetal.

4. Le C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline).

- GITLIN et BIASUCCI (23), ADENOLFI et coll. (1) ont

montré que le foie humain foetal était capable de synthétiser une protéine immunochimiquement identique à C_3 ; et COLTEN (11) a décelé la présence de C_3 biologiquement actif dans le surnageant de cultures de foie humain foetal.

- en immunofluorescence, JOHNSON et coll. ont détecté le C_3 dans les hépatocytes de sujets adultes (34).

5. Le C_5.

- Les observations de JOHNSON et coll. (34) sont également en faveur d'une synthèse hépatocytaire de C_5 chez l'homme adulte.

6. Le C_6.

- ROTHER et coll. (66) ont montré la synthèse de C_6 biologiquement actif par le foie de lapin.

7. Le C_9.

- Enfin, ROMMEL et coll. (65) ont pu mettre en évidence la synthèse de C_9 hémolytiquement actif par une certaine souche cellulaire d'hépatome de rat ; mais il n'est pas certain que cette production soit assurée par les hépatocytes normaux.

B. IN VIVO.

- Les premiers travaux de RICE et coll. (61, 62, 63, 64) et de GORDON (24) avaient montré que la destruction, chimique ou chirurgicale, du foie était suivie d'une chute du complément sérique.

- Plus récemment, la conversion allotypique de la β_{1C}-globuline sérique chez le receveur d'un homotransplant hépatique (ALPER et coll., 2), le retour à la normale des taux sériques effondrés de C_4, C_3 et C_5 après transplantation hépatique (TORISU et al., 78) ont suggéré que le foie était le site principal de la synthèse du C_3 et une source importante de celle du C_4 et du C_5 chez l'homme adulte.

C. LE TYPE CELLULAIRE.

Le type cellulaire responsable de ces activités de synthèse n'a pas été identifié avec certitude. Plusieurs faits semblent indiquer qu'il s'agit du macrophage (6, 11, 31, 41), d'autant que les macrophages provenant de divers tissus sont également capables de produire certains composants du complément (67, 72, 74, 75, 77, 82). D'autres observations cependant suggèrent qu'il pourrait s'agir de l'hépatocyte (2, 34, 35, 65, 76).

DEUXIEME CHAPITRE

L'ABAISSEMENT DU COMPLEMENT SERIQUE AU COURS DES MALADIES HEPATIQUES

Le foie apparaît donc comme un des sites principaux de la synthèse de nombreux composants du complément et, de fait, un abaissement du complément sérique total et de certains de ses composants, en particulier le C_3, a été constaté par de nombreux auteurs chez des malades atteints d'affections hépatiques très diverses, ou dans les suites de transplantations hépatiques.

I. LES ANOMALIES OBSERVEES.

A. COMPLEMENT TOTAL.

Reprenant ses premières études faites onze ans auparavant, JORDAN, en 1953 (36), trouvait un complément sérique bas chez 18 cirrhotiques ; mais augmenté dans 12 cas d'ictère par obstruction ; et normal ou légèrement diminué chez 22 malades atteints d'hépatite. Il n'observait aucune corrélation entre le taux de complément et certains témoins de la fonction de synthèse hépatique (temps de Quick, cholestérol).

Ces données étaient confirmée par FRANZINI et CHIRICO (22) et par SOULIER (73) dans les années 1955-1956.

S'opposant à l'unanimité de ces auteurs, MANDEL et LANGE (44), en 1955, trouvaient un taux de complément normal dans 25 cas d'obstruction biliaire, 20 cas d'hépatite aiguë et 20 cas de cirrhose ; les deux seules valeurs nettement abaissées étaient rencontrées chez deux cirrhotiques moribonds.

GUIMBETIERE et AUDRAN, en 1960 (29) constataient un taux sérique de complément (exprimé en nombre d'unités

hémolytiques 50 / ml) diminué chez 59 cirrhotiques, et qui ne présentait pas de corrélation avec le temps de Quick.

La même année, ASHERSON (5) rapportait un abaissement du complément total chez 15 malades sur 26 atteints d'affections hépatiques parenchymateuses diverses, et chez 10 cirrhotiques sur 17 ; alors que le complément sérique était élevé chez 5 malades sur 7 ayant un ictère par obstruction.

TOWNES, en 1967 (79), signalait une diminution du complément sérique dans 6 cas sur 9 d'hépatite lupoïde.

Plus récemment, BERT et coll. (9) ont constaté, chez 18 cirrhotiques éthyliques, un complément total abaissé et même effondré lorsque l'évolution dépassait 4 ans ; ces mêmes auteurs ont noté une relation entre l'état fonctionnel hépatique et le taux de complément chez 10 de ces malades.

Nous mêmes avons relevé, sur 50 observations d'hypocomplémentémie étudiées (38), 6 cas de cirrhose.

PAGALTSOS et coll. (52) ont observé une diminution du taux de complément contemporaine d'un épisode de rejet chez 2 malades ayant subi une transplantation hépatique. Chez 95 autres malades atteints d'affections hépatiques variées, le complément total était effondré dans les nécroses hépatiques massives, bas dans les cirrhoses biliaires primitives et les hépatites chroniques actives.

Enfin, dans 3 cas d'hépatites aiguës avec arthralgies et présence de l'antigène Australia étudiés par ONION et coll. (51), le complément sérique et synovial était initialement bas, le taux du complément sérique remontant à la normale avec l'installation de l'ictère et la disparition des arthralgies.

B. COMPOSANTS DU COMPLEMENT.

WEST et coll. (81), en 1964, étudiant le taux de C_3 dans diverses conditions pathologiques, avaient déjà constaté un abaissement du taux de ce composant chez 5 sujets atteints de maladies hépatiques sévères.

En 1965, MACLACHLAN et Coll. (43) observaient une diminution de la β_{1C}-globuline sérique (C_3) chez 14 malades sur 16 atteints d'hépatite chronique active, et seulement chez 9 malades sur 45 atteints d'autres affections hépatiques chroniques.

INAI et coll. (32), en 1967, constataient un abaissement du C_4 dans 6 cas d'hépatites chroniques sur 14, et dans 3 cas de cirrhoses sur 30 étudiés.

KABOTH et ARNOLD (37), en 1969, ont mis en évidence, chez 97 malades atteints d'affections hépatiques variées, une corrélation significative entre le temps de Quick et le taux de C_3.

MUELLER-ECKHARDT et coll. (49) n'ont pu démontrer aucune corrélation entre le taux de C_3 et le titre des anticorps antinucléaires chez 111 malades (dont 13 atteints d'hépatite lupoïde).

CHANDRA (10) a trouvé un abaissement significatif de C_3 chez 30 enfants atteints de cirrhose indienne, et un aspect immuno-électrophorétique anormal dans 22 de ces sérums. Il existait de plus une élévation des immunoglobulines G, A et M et, dans 9 cas sur 11, des anticorps antinucléaires.

GRIECO et coll. (25) ont relevé, parmi 50 malades (indemnes d'atteinte rénale) ayant un C_3 sérique diminué, 22 cas d'affections hépatiques diverses.

En revanche, le C_3 n'était abaissé que chez 10 des 150 malades étudiés par FOX et coll. (21) - 6 hépatites chroniques actives, 4 cirrhoses d'étiologie inconnue - ; mais son taux était très bas chez 18 autres malades qui avaient une nécrose hépatique massive.

Ces mêmes auteurs (18) ont trouvé un taux normal de C_3 chez 87 sujets atteints d'affections hépatiques aiguës ou chroniques et porteurs de l'antigène Australia.

GUARDIA et coll. (28) ont constaté un effondrement de la β_{1C}-globuline sérique (C_3) chez 9 malades sur 10 ayant une hépatite fulminante. Dans aucun de ces cas, la microscopie électronique n'a permis d'observer l'agglomération de particules virales en complexes immuns. De même, chez 32 malades atteints d'hépatite chronique active et 8 malades atteints d'hépatite chronique persistante, il n'existait aucune corrélation entre le taux de C_3 et l'existence de complexes immuns, la présence d'antigène Australia ou de facteurs rhumatoïdes (41).

Contrastant avec ces résultats, GROB et coll. (27) ont trouvé, dans 31 cas d'hépatite chronique active et dans 33 cas d'hépatite chronique persistante, une diminution plus fréquente du taux de C_3 lorsque l'antigène Australia était présent ; cependant, cette association n'était pas statistiquement significative.

Récemment, FINLAYSON et coll. (20) ont mis en évidence, chez 110 sujets atteints d'affections hépatiques

chroniques variées, des corrélations significatives entre les taux sériques du complément total, de C_4 et de C_3, et ceux de certains témoins de la fonction de synthèse hépatique (albumine, temps de Quick).

Dans 11 cas d'hépatite aiguë, GROB et coll. (26) ont constaté une évolution caractéristique des taux sériques de la β_{1C}-globuline : chute initiale, remontée au-dessus des valeurs normales, puis retour à la normale.

Une fluctuation analogue a été observée chez 31 autres patients par KOSMIDIS et coll. (39), qu'il y ait ou non existence d'arthralgies et présence de l'antigène Australia.

En revanche, ALPERT et coll. (3, 4) ont rapporté un abaissement du complément total et de ses premiers composants (C_{1q}, C_4, C_3) au cours d'hépatites aiguës virales accompagnées d'arthralgies ; et cette hypocomplémentémie était associée à des taux élevés d'antigène Australia.

Enfin, TORISU et coll. (78) ont récemment dosé de façon répétée plusieurs composants du complément chez 5 malades ayant subi une transplantation hépatique. Le remplacement du foie par une homogreffe fonctionnelle était suivi d'un retour à la normale du complément total, de C_4, de C_3 et de C_5. Dans les suites opératoires, une chute marquée du taux de C_4 et de C_3 fut observée chez 2 des patients, en coïncidence avec un probable épisode de rejet.

II. LES EXPLICATIONS PROPOSEES.

Les résultats de ces différents travaux montrent que l'interprétation des anomalies observées mérite d'être discutée.

A. AU COURS DES HEPATITES AIGUES VIRALES.

L'abaissement du complément sérique et de certains de ses composants semble bien dû à une consommation immunologique , sous l'influence de complexes immuns circulants (3, 4, 26, 39, 51, 71). Cependant, certains auteurs l'attribuent plutôt à une diminution de la synthèse (28), dont le rôle paraît prédominant dans les formes avec nécrose hépatique massive (21, 28, 52).

B. AU COURS DES AFFECTIONS HEPATIQUES CHRONIQUES.

La majorité des auteurs invoque un défaut de synthèse hépatique (5, 9, 18, 20, 21, 25, 32, 37, 41). Ce défaut de synthèse est encore suggéré par les études métaboliques de PETZ et coll. (57, 58). Ces auteurs ont en effet observé des taux de synthèse de C_3 nettement diminués chez 2 cirrhotiques, à la limite inférieure de la normale chez un troisième.

Une consommation immunologique de complément n'est cependant pas exclue dans certains cas (10, 21, 25, 57).

C. APRES TRANSPLANTATION HEPATIQUE.

Les mêmes mécanismes peuvent être proposés pour expliquer les variations du complément sérique observées (52, 78).

°

° °

Ainsi, on peut constater, au cours d'affections hépatiques variées, un abaissement du complément sérique total et de certains de ses composants. Son interprétation doit être discutée en fonction de nos connaissances : sur la biosynthèse du complément d'une part ; sur l'immunopathologie des maladies du foie d'autre part.

TROISIEME CHAPITRE

E X P O S E D E N O T R E T R A V A I L

P E R S O N N E L

I. OBJECTIF DE CETTE ETUDE

On sait que le foie - et vraisemblablement l'hépatocyte - joue un rôle quasi-exclusif dans la synthèse du cholestérol (42), de l'albumine (30, 47, 48), du fibrinogène (30, 47, 48) et des autres facteurs de coagulation (8, 16, 46, 50, 59, 68). D'autres organes isolés sont également capables de synthétiser certains facteurs de coagulation, mais en faible quantité (16). La rate, en particulier, peut assurer une certaine production des facteurs VIII et IX (17, 80) ; cette production est stimulée par des substances obtenues à partir de perfusats de foie isolé (17).

En pratique, l'abaissement des facteurs I (fibrinogène), II (prothrombine), V (proaccélérine), VII et X (proconvertine, facteur Stuart) au cours des maladies hépatiques (60) est considéré comme un reflet fidèle de l'insuffisance hépato-cellulaire, au même titre que l'hypocholestérolémie ou l'hypoalbuminémie.

Chez nos 53 malades atteints d'affections hépatiques la question se posait donc de déterminer s'il existait une relation entre les taux sériques de ces substances, prises comme témoins des fonctions de synthèse hépatiques, et celui du complément total et de certains de ses composants.

C'est pourquoi nous avons entrepris des études corrélatives, en nous entourant de toutes les garanties techniques nécessaires. Les résultats obtenus apportent des données confirmatives nouvelles sur l'importance du foie dans la synthèse de ces composants "in vivo", ainsi que sur le mécanisme des hypocomplémentémies observées dans les maladies hépatiques.

II. MATERIEL ET METHODES.

A. SERUMS.

Les sérums ont été prélevés par ponction veineuse et conservés à -20°C jusqu'au jour des dosages.

Parmi les 53 sérums étudiés (Tableau I, p.18)

- 6 provenaient de malades atteints d'hépatite virale récente (catégorie A).
- 21 de malades atteints de cirrhose éthylique (catégorie B).
- 16 de malades atteints de cirrhose non éthylique, d'hépatite chronique ou d'hépatite à rechutes (catégorie C).
- 6 de malades atteints d'hépatite chronique active (5 cas) ou de cirrhose biliaire primitive (1 cas) (catégorie D).
- 4 malades qui n'appartenaient à aucune de ces catégories : 1 ictère survenu sous traitement par la Rifampicine, 1 ictère cholestatique chez une malade ayant un purpura thrombopénique idiopathique, 1 hémochromatose, 1 tumeur du bas cholédoque (catégorie E).

B. COMPLEMENT TOTAL ET COMPOSANTS.

- Le complément total a été dosé par une méthode dérivée de celle de Mayer, utilisant un volume total réactif de 4 ml dont 1 ml d'une suspension d'hématies sensibilisées à $0,5 \times 10^9$ cellules par ml (54). Le taux normal du complément total est, avec cette technique, de 42 ± 7 unités hémolytiques 50 (UH 50) / ml (Moyenne $\pm$ 2 écarts-types).

- Le C_1 et le C_2 ont été dosés par une méthode stoëchiométrique d'immunohémolyse déjà décrite (40), utilisant

Tableau I - Répartition des 53 malades étudiés et symboles communs à toutes les figures.

Catégorie	Affection	Nombre de cas	Symbole
A	Hépatites virales	6	○
B	Cirrhoses éthyliques	21	●
C	Cirrhoses non éthyliques, hépatites chroniques ou à rechutes	16	△
D	Hépatites chroniques actives et cirrhose biliaire primitive	5 1	▲
E	Divers	4	▽
	TOTAL	53	

un volume total réactif de 7,5 ml dont 0,5 ml d'EAC_1 ou d'EAC_{1-4} (+) à $1,5 \times 10^8$ cellules par ml. Les taux normaux sont de 34.733 ± 27.000 UH 50/ml pour le C_1 et de 2.347 ± 947 UH 50/ml pour le C_2 (Moyenne ± 1 écart-type).

- Le C_4 et le C_3 ont été dosés par immunodiffusion radiale (immunoplates Behring et Hyland), les taux normaux étant de 30±10 mg/100 ml pour le C_4 et de 110 ± 30 mg/100 ml pour le C_3 (Moyenne ± 2 écarts-types).

- Le pouvoir anticomplémentaire du sérum a été dosé par une technique décrite antérieurement, les résultats étant exprimés en nombre d'UH 50 fixées par ml de sérum (56).

C. DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES.

Nous avons, dans la mesure du possible, relevé pour chaque malade divers éléments cliniques et biologiques contemporains de notre étude, en particulier :

- témoins de la fonction de synthèse hépatique, déterminés à une date voisine du prélèvement (n'excédant pas 8 jours en général, 4 jours pour les facteurs de coagulation). L'administration préalable de vitamine K n'a pas été systématique.
- taux des gamma-globulines sériques apprécié par électrophorèse.
- présence éventuelle de l'antigène Australia.
- existence d'anomalies immunologiques :

  . facteurs rhumatoïdes détectés par le test au latex,

(+) Dans la réaction d'immunohémolyse, E désigne la cellule-cible ; A l'anticorps. Les produits intermédiaires sont représentés par des notations qui indiquent les fractions engagées (Ex. : EAC_{1-4}, $EAC_{1-4-2-3}$).

la réaction de Waaler-Rose ou par immunofluorescence (7).

anticorps anti-nucléaires, anti-fibres musculaires lisses ou anti-mitochondries, recherchés en immunofluorescence.

D. CALCULS STATISTIQUES

Etant donné la multiplicité des facteurs étudiés, une importante analyse statistique a été nécessaire. Elle a été effectuée à l'aide des méthodes habituelles : calcul de la moyenne et de l'écart-type, des coefficients de corrélation, comparaison des moyennes observées, vérification de la normalité de distribution (droite de Henri).

III. ANALYSE DES RESULTATS.

Les résultats d'ensemble sont rassemblés dans les tableaux II à VI (p.22 à 26)[+] correspondant à chacune des catégories (A à E) définies plus haut.

Nous étudierons successivement :

- les valeurs observées dans les différentes catégories de malades ;
- les corrélations entre complément et fonction de synthèse hépatique ;
- les relations entre le taux de complément et les anomalies immunologiques éventuelles ;
- enfin, les relations entre le taux du complément, celui des gamma-globulines, et le pouvoir anti-complémentaire du sérum.

A. VALEURS DU COMPLEMENT TOTAL ET DE SES COMPOSANTS DANS LES DIFFERENTES CATEGORIES DE MALADES ETUDIES (Tableau VII, p.27).

1. Valeurs du complément total (Fig. 1, p. 28).

On peut remarquer d'emblée que, dans les sérums étudiés ici, l'abaissement du complément total est inconstant puisqu'il n'a été observé que 13 cas sur 53 (son taux étant élevé dans 28 cas et normal dans 12 cas). Ces 13 malades se répartissaient dans les 4 dernières catégories : 5 cirrhoses éthyliques, 5 cirrhoses non éthyliques, 1 hépatite chronique active, 1 hémochromatose, 1 ictère cholestatique au cours d'un purpura thrombopénique idiopathique.

Par ailleurs, les taux individuels et moyens du complément total sont voisins dans les catégories B, C et D.

[+] Les tableaux et figures se référant à cette page sont donnés en succession dans les pages 22 à 28.

Tableau n° II - Catégorie A (Hépatites virales)

Diagnostic (et éventuellement caractères cliniques particuliers)	Age	Sexe	Fonctions de synthèse hépatiques							Gamma-globulines (g/l)	V.S. globulaire	Antigène Au	Anomalies immunologiques					Complément sérique et composants					Pouvoir anticomplémentaire du sérum +
			Albumine (g/l)	Cholestérol (g/l)	Fibrinogène (g/l)	Temps de Quick (%)	Facteurs VII et X (%)	Facteur V (%)	Facteur II (%)				Latex	Waaler - Rose	ACAN	Anticorps anti-muscle lisse	Anticorps anti-mitochondries	C total (UH 50/ml)	C_1 (UH 50/ml)	C_4 (mg/100ml)	C_2 (UH 50/ml)	C_3 (mg/100ml)	
Hépatite virale à évolution cholestatique. Ethylisme chronique. Pancréatite. Diabète.	37	M	40	2,8	4,3	50	70	77	100	7	/	0	0	0	0	0	0	111	170.000	/	11.100	220	69
Hépatite virale	26	M	48	2,3	/	100	/	/	/	13	3/8	0	/	/	/	/	/	58	37.000	21	4.350	205	/
Hépatite virale	19	F	/	1,6	2,4	75	57	100	60	/	12/30	0	0	+ (IF) 1/100	0	±	0	80	/	28	3.840	183	40
Hépatite virale	4	M	38	2,75	/	95	100	100	90	14,4	17/43	0	0	0	0	+ 1/10	0	66	/	43,5	5.250	158	/
Hépatite cirale	29	F	43	3	3,9	100	100	100	100	9	16/40	0	0	0	0	0	0	54	/	/	3.570	/	/
Hépatite virale	59	M	38	2,5	/	84	/	/	/	15	17/46	+	/	/	/	0	0	54	/	/	3.000	/	/

Légende : ACAN = anticorps anti-nucléaires
I.F. = en immunofluorescence (7)
+ = exprimé en nombre d'UH 50 de complément fixées par ml de sérum.

Tableau n° III - Catégorie B (cirrhoses éthyliques)

Obs. N°	Diagnostic (et éventuellement caractères cliniques particuliers)	Age	Sexe	Fonctions de synthèse hépatiques							Gamma-globulines	V.S. globulaire	Antigène Au	Anomalies immunologiques						Complément sérique et composants					Pouvoir anticomplémentaire du sérum +
				Albumine (g/l)	Cholestérol (g/l)	Fibrinogène (g/l)	Temps de Quick (%)	Facteurs VII et X (%)	Facteur V (%)	Facteur II (%)				Latex	Waaler -Rose	ACAN	Anticorps anti-muscle lisse	Anticorps anti-mitochondries	C total (UH 50/ml)	C_1 (UH 50/ml)	C_4 (mg/100ml)	C_2 (UH 50/ml)	C_3 (mg/100ml)	
7 NS.	Cirrhose éthylique	57	M	32	2,4	3,1	50	61	50	50	14	43/72	0	/	/	0	0	0	74	87.000	/	5.130	183	/
8 HA.	Cirrhose éthylique	62	F	33	1,8	3,5	45	50	83	57	16	28/57	0	/	/	0	+ 1/10	0	60	103.250	22	4.913	168,5	54,5
9 AC.	Cirrhose éthylique	74	F	31	1,7	1,3	50	37	59	34	17	55/91	0	0	0	+ 1/10	±	0	32	31.200	/	1.960	68	147
10 AY.	Cirrhose éthylique	58	F	23	1,7	1,1	50	42	45	30	32	12/30	/	+ 1/320	+ 1/80	0	±	±	37	66.500	/	1.160	60	44,5
11 EN.	Cirrhose éthylique	44	F	32	2,3	2,6	39	33	60	38	36	102/125	0	0	0	0	0	0	45	/	12,5	2.570	129	60
12 LI.	Cirrhose éthylique Dysglobulinémie	46	M	30	1,1	2	45	33	28	30	20	25/56	+	+ 1/80	+ I.F. 1/100	0	0	0	34	/	4	2.430	57	33
13 RO.	Cirrhose éthylique	47	M	40	1,2	3	74	89	100	82	11	14/35	0	/	/	/	/	/	66	/	35	4.750	117	17,6
14 CH.	Cirrhose éthylique Néphropathie glomérulaire avec insuffisance rénale	49	F	21	2,3	2,8	70	56	85	66	14	118/125	0	0	0	+ 1/10	0	0	28	/	25	805	115	48
15 AV.	Cirrhose éthylique	72	M	29,6	1,7	/	43	/	/	/	28,7	108/116	0	0	0	0	+ 1/10	0	40	/	/	2.780	50	20,6
16 AZ.	Cirrhose éthylique Adéno-cancer sur cirrhose	61	M	31,2	2,05	/	42	32	80	50	27	34/55	0	+ 1/200	0	0	0	0	55	/	/	2.560	57,5	100
17 RI.	Cirrhose éthylique	64	M	25,3	1,2	/	29	/	/	/	47	111/128	0	0	0	0	0	0	21	/	/	1.500	33	28,8
18 RO.	Cirrhose éthylique	62	M	25,5	1,6	/	46	/	/	/	34,4	47/48	0	0	+ I.F. 1/1000	0	0	+ 1/10	66	/	/	4.900	115	14,2
19 ER.	Cirrhose éthylique Tuberculose pulmonaire	37	F	27,3	2,7	/	54	/	/	/	25,9	102/131	0	0	0	0	0	0	58	/	/	3.850	230	46
20 UB.	Cirrhose éthylique Suspicion d'adéno-cancer sur cirrhose	47	F	23	3,35	3,25	43	27	35	32	31	40/90	0	0	0	0	0	0	47	/	/	2.090	55	28,5
21 RE.	Cirrhose éthylique Cytolyse persistante	51	F	36	2,95	3,2	65	61	93	56	17,5	24/51	+	+ 1/200	+ 1/80	0	0	0	51	/	/	1.560	84	100
22 AD.	Cirrhose éthylique	52	M	47,3	2,5	/	75	/	/	/	16,6	10/30	0	0	0	0	0	0	68	/	/	1.700	105	73
23 UI.	Cirrhose éthylique Cryoglobulinémie mixte IgA-IgM-ß1C	64	F	29,4	1,8	1,6	39	38	50	50	26,6	65/96	0	+ 1/200	+ 1/80	0	0	0	42	/	/	970	77	60
24 IL.	Cirrhose éthylique Plasmocytose médullaire	57	F	25,8	1,25	3,3	40	40	45	45	41,5	150/153	0	+ 1/200	/	0	0	0	58	/	/	1.085	100	38,8
25 AR.	Cirrhose éthylique	57	F	37,8	2,75	/	75	/	/	/	15,5	71/108	/	/	/	0	0	0	55	/	/	1.300	180	40
26 OU.	Cirrhose éthylique	43	M	33	2,1	3,3	39	37	68	34	29	27/63	0	/	/	/	/	/	43	/	/	1.600	/	/
27 IE.	Cirrhose éthylique Pleurésie purulente	61	M	26,9	0,85	/	43	/	/	/	17,9	107/132	0	0	0	0	/	/	32	/	/	1.300	/	/

Légende : ACAN = anticorps anti-nucléaires
I.F. = en immunofluorescence
+ = exprimé en nombre d'UH 50 de complément fixées par ml de sérum.

Tableau n° IV - Catégorie C (Cirrhoses non éthyliques, hépatites chroniques et hépatites à rechutes).

Obs. n°	Diagnostic (et éventuellement caractères cliniques particuliers)	Age	Sexe	Fonctions de synthèse hépatiques							Gamma-globulines (g/l)	V.S. globulaire	Antigène Au	Anomalies immunologiques					Complément sérique et composants					Pouvoir anticomplémentaire du sérum +
				Albumine (g/l)	Cholestérol (g/l)	Fibrinogène (g/l)	Temps de Quick (%)	Facteurs VII et X (%)	Facteur V (%)	Facteur II (%)				Latex	Waaler - Rose	ACAN	Anticorps anti-muscle lisse	Anticorps anti-mitochondries	C Total (UH 50/ml)	C_1 (UH 50/ml)	C_4 (mg/100ml)	C_2 (UH 50/ml)	C_3 (mg/100ml)	
28 AGO.	Cirrhose post-hépatitique	73	M	30	2	5,4	78	73	86	85	10	36/66	0	0	0	0	±	0	80	256.000	/	8.340	220	40
29 ROU.	Cirrhose non éthylique	60	F	31	1,9	1,9	50	45	58	36	20	28/65	0	0	0	0	0	0	48,5	73.250	17	6.300	104	46
30 PET.	Cirrhose non éthylique	55	F	34	1,4	2	60	44	45	36	28	39/71	0	/	/	/	/	/	= 0	2.510	9,7	= 0	108	> 850
31 LAM.	Cirrhose post-hépatitique sous traitement corticoïde	59	F	26	2,4	1	30	35	38	27	23	25/55	+	+ 1/80	0	0	0	0	30	59.500	/	3.000	41	75
32 VER.	Hépatite à rechutes sous traitement corticoïde	50	F	38	3	2,8	73	85	87	82	18	35/71	0	0	0	0	0	0	68	/	36	4.150	167	34
33 GAL.	Hépatite à rechute	68	F	33,6	2,05	2,6	78	90	76	73	8,4	5/12	0	/	/	0	0	0	62	/	33	4.000	85	8
34 UHR.	Cirrhose non éthylique Valvulite mitrale	60	F	27,8	1,85	1,7	26	18,5	26	19,5	29,8	94/122	0	0	0	0	0	0	58	/	/	3.040	/	19,3
35 LAP.	Cirrhose post-hépatitique	41	M	/	2,3	3	50	46	50	62	/	/	0	0	0	0	0	0	40	/	/	4.000	/	44,5
36 BAR.	Cirrhose non éthylique	73	F	39,6	2,7	1,5	65	88	100	100	14,4	3/10	0	0	0	0	+ 1/10	0	27	/	44	1.150	93	50
37 SAA.	Cirrhose non éthylique. Hyperéosinophilie (42%)	40	M	28	2,1	1,9	38	34	28	26	16	15/37	0	/	/	/	0	0	37	52.500	11,2	1.850	107	46
38 ROC.	Hépatite à rechutes	33	F	46	2,25	/	90	75	100	75	26	82/118	0	+ 1/200	+ 1/160	0	+ 1/10	0	62	/	/	5.500	175	83,5
39 JUL.	Hépatite chronique à évolution cirrhogène. Traitement immuno-dépresseur en cours	65	M	35	2	2	83	65	100	72	22	52/87	+	/	/	0	0	+ 1/10	31	/	/	1.500	69	/
40 CAR.	Hépatite à rechutes	25	F	39	3,2	2,6	100	76	100	100	15	51/77	0	0	0	0	0	0	58	/	/	2.700	135	20,6
41 FIL.	Hépatite chronique	56	F	44	2	2,4	78	55	100	80	13	30/-	+	/	/	0	0	0	47	/	/	1.300	91,5	7,9
42 GOB.	Cirrhose post-hépatitique sous traitement corticoïde	56	M	26	2,5	1,6	38	36	30	55	17	30/59	+	/	/	0	0	0	32	/	/	800	48,5	33
43 TAR.	Hépatite persistante depuis 3 mois avec au début antigène Au	44	M	42	3,4	2,9	85	100	100	100	14,8	15/35	0	0	0	0	0	0	66	/	/	1.400	140	=0

Légende : ACAN = anticorps anti-nucléaires

\+ = exprimé en nombre d'UH 50 de complément fixées par ml de sérum.

Tableau n° V - Catégorie D (hépatites chroniques actives et cirrhose biliaire primitive)

Obs. N°	Diagnostic (et éventuellement caractères cliniques particuliers)	Age	Sexe	Fonctions de synthèse hépatiques							Gamma-globulines (g/l)	V.S. globulaire	Antigène Au	Anomalies immunologiques						Complément sérique et composants					Pouvoir anticomplémentaire du sérum +
				Albumine (g/l)	Cholestérol (g/l)	Fibrinogène (g/l)	Temps de Quick	Facteurs VII et X (%)	Facteur V (%)	Facteur II (%)				Latex	Waaler - Rose	ACAN	Anticorps anti-muscle lisse	Anticorps anti-mitochondries	C Total (UH 50/ml)	C_1 (UH 50/ml)	C_4 (mg/100ml)	C_2 (UH 50/ml)	C_3 (mg/100ml)	
44 CC.	Hépatite chronique active sous traitement immuno-dépresseur. Evolution actuellement favorable	60	F	41	1,8	2,7	75	70	78	70	14	10/26	0	/	/	0	0	0	54	52.500	17	3.850	132	/
45 LO.	Hépatite chronique active sous traitement immuno-dépresseur	46	F	26	1,9	1,7	22	16	22	17	67	109/118	0	0	0	+ 1/10	+ 1/1000	0	24	/	= 0	1.160	45	> 850
46 AS.	Hépatite lupoïde sous traitement immuno-dépresseur.	65	F	28,1	1,65	2,6	59	65	65	50	35,8	36/71	0	0	0	+ 1/20	0	+ 1/50	39	/	/	2.860		70,5
47 ET.	Hépatite chronique active. Rhumatisme inflammatoire Traitement immuno-dépresseur en cours	21	M	/	2,7	3,4	100	100	100	100	/	10/24	0	0	0	+ 1/1	0	0	62	/	/	6.900	/	17
48 UB.	Hépatite chronique active	11	M	42	1,8	/	100	100	100	100	20	/	0	0	0	+ 1/100	+ 1/100	0	43	/	/	3.570	/	18,7
49 AS.	Cirrhose biliaire primitive. Antistreptolysines 4.000/U/ml	44	F	24,5	1,8	2,5	60	58	70	40	26	45/85	0	0	0	0	±	+ 1/20	54	/	/	2.500	64	157

Légende : ACAN = anticorps antinucléaires

\+ = exprimé en nombre d'UH 50 de complément fixées par ml de sérum.

Tableau n° VI - Catégorie E (Divers)

Obs. n°	Diagnostic (et éventuellement caractères cliniques particuliers	Age	Sexe	Fonctions de synthèse hépatiques							Gamma-globulines (g/l)	V.S. globulaire	Antigène Au	Anomalies immunologiques						Complément sérique et composants					Pouvoir anticomplémentaire du sérum +
				Albumine (g/l)	Cholestérol (g/l)	Fibrinogène (g/l)	Temps de Quick (%)	Facteurs VII et X (%)	Facteur V (%)	Facteur II (%)				Latex	Waaler-Rose	ACAN	Anticorps anti-muscle lisse	Anticorps anti-mitochondries	C total (UH 50/ml)	C_1 (UH 50/ml)	C_4 (mg/100ml)	C_2 (UH 50/ml)	C_3 (mg/100ml)	
50 GAU.	Ictère survenu au cours d'un traitement par la Rifampicine	61	M	28,5	1,7	/	54	/	/	/	16,8	51/78	0	0	0	0	0	0	58	/	19	1.560	88	32,2
51 BOR.	Ictère cholestatique survenu chez une malade atteinte d'un purpura thrombopénique idiopathique. Hyperlipidémie majeure (lipides totaux 50g/l)	65	F	30	24 (1)	3,8	100	100	100	100	6	102/110	0	0	0	+ 1/10	0	0	34	/	/	2.630	/	/
52 GAU.	Hémochromatose	42	M	34	1,1	2,4	50	43	70	50	19	8/28	0	/	/	/	/	/	33	/	/	950	/	/
53 BLA.	Tumeur du bas cholédoque	25	M	37	3,6	3,8	80	100	100	100	7	13/33	+	/	/	/	/	/	83	/	/	4.000	/	/

Légende : ACAN = anticorps antinucléaires

(1) = Cette valeur n'a pas été incluse dans les calculs statistiques.

\+ = exprimé en nombre d'UH 50 de complément fixées par ml de sérum.

Tableau VII - Valeurs moyennes du complément total, de C_2 et de C_3, dans les principales catégories de malades étudiés

Catégorie	Affections	Complément total (+) (UH 50 /ml)	C_2 (+) (UH 50 / ml)	C_3 (+) (mg / 100ml)
A	Hépatites virales	70,5 ± 22,1 (n = 6)	5.185 ± 2.996 (n = 6)	191,5 ± 27 (n = 6)
B	Cirrhoses éthyliques	48,5 ± 15 (n = 21)	2.418 ± 1.551 (n = 21)	98 ± 51,5 (n = 19)
C	Cirrhoses non éthyliques Hépatites chroniques et hépatites à rechutes	46,7 ± 20,2 (n = 16)	2.934 ± 2.422 (n = 16)	105,6 ± 55,5 (n = 14)
D	Hépatites chroniques actives et cirrhose biliaire primitive	46 ± 13,6 (n = 6)	3.473 ± 1.927 (n = 6)	80,3 ± 45,7 (n = 3)

(+) = Moyenne ± 1 &cart-type

n = nombre de cas

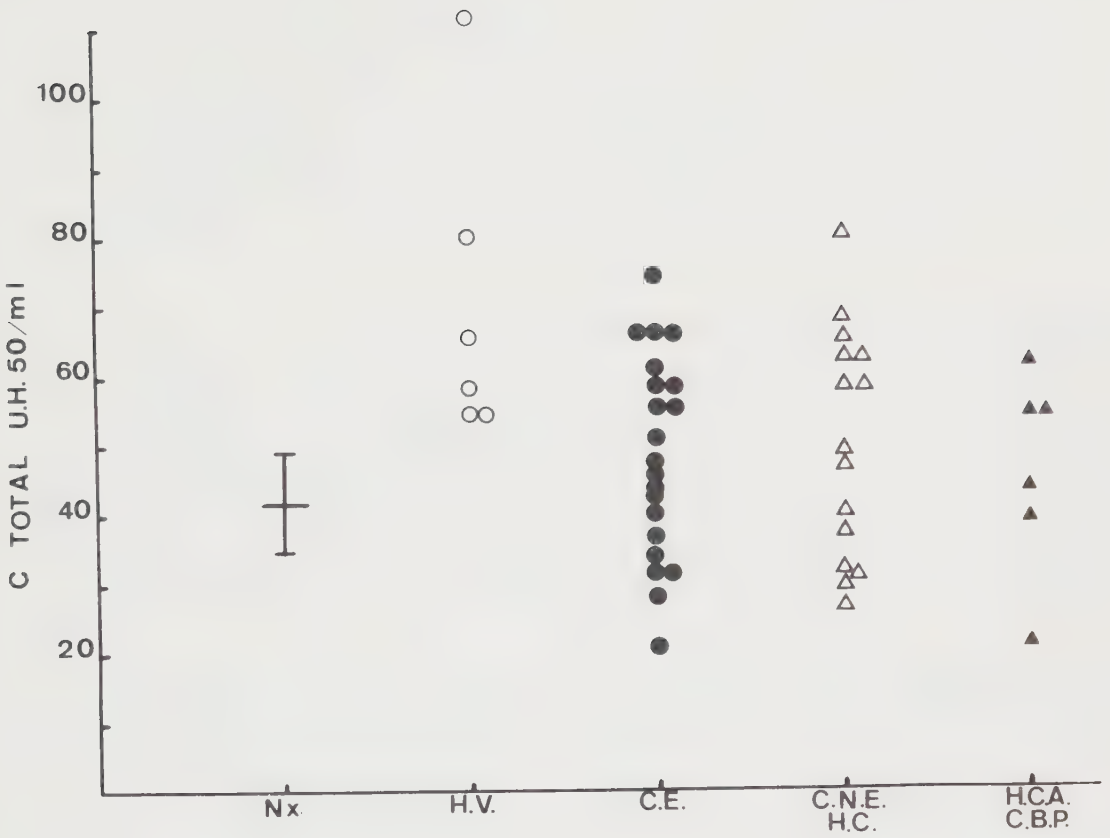

Fig. n° 1

Valeurs du complément total dans les différentes catégories de malades étudiés.

Légende : Nx = sujets normaux (Moy. ± 2 écarts-types)
H.V. = hépatites virales
C.E. = cirrhoses éthyliques
C.N.E.= cirrhoses non éthyliques et hépatites chroniques
H.C.A. et C.B.P. = hépatites chroniques actives et cirrhose biliaire primitive.

Seul le groupe des hépatites virales se singularise par un taux moyen signicativement plus élevé que dans les trois autres groupes ($p < 0,001$).

2. Composants (Fig. 2 et 3, p. 30 et 31).(+)

- Le taux de C_2 a été trouvé bas dans 12 cas sur 53 et celui de C_3 dans 13 cas sur 41. Les variations du taux sérique de ces deux composants se font en général dans le même sens que celles du complément total ; et leurs moyennes sont également plus élevées dans les hépatites virales que dans les trois catégories B, C et D ($p < 0,01$).

- Le taux de C_1 n'était abaissé qu'une fois sur 12 dosages (dans 1 cas où le complément total était nul et le pouvoir anti-complémentaire très élevé) ; et le taux de C_4, 8 fois sur 17. Mais le nombre des déterminations de C_1 et de C_4 a été insuffisant pour permettre une comparaison statistique valable entre les différents groupes.

3. Variations respectives des taux du complément total et de ses composants. (Tableau VIII, p. 32 ; Fig. 4, 5 et 6, p. 33, 34 et 35).

On peut noter que la corrélation la plus significative observée entre le taux du complément total et celui des composants étudiés ici, concerne le complément total et le C_2 (fig. 5, p. 34). Ce fait est à rapprocher du rôle de facteur limitant joué par le C_2 dans l'activité complémentaire globale (55).

B. CORRELATIONS ENTRE TAUX DU COMPLEMENT TOTAL, DE SES COMPOSANTS, ET TESTS DE LA FONCTION DE SYNTHESE HEPATIQUE.

Ces corrélations ont été recherchées pour l'ensemble

(+) Les tableaux et figures se référant à cette page sont donnés en succession dans les pages 30 à 35).

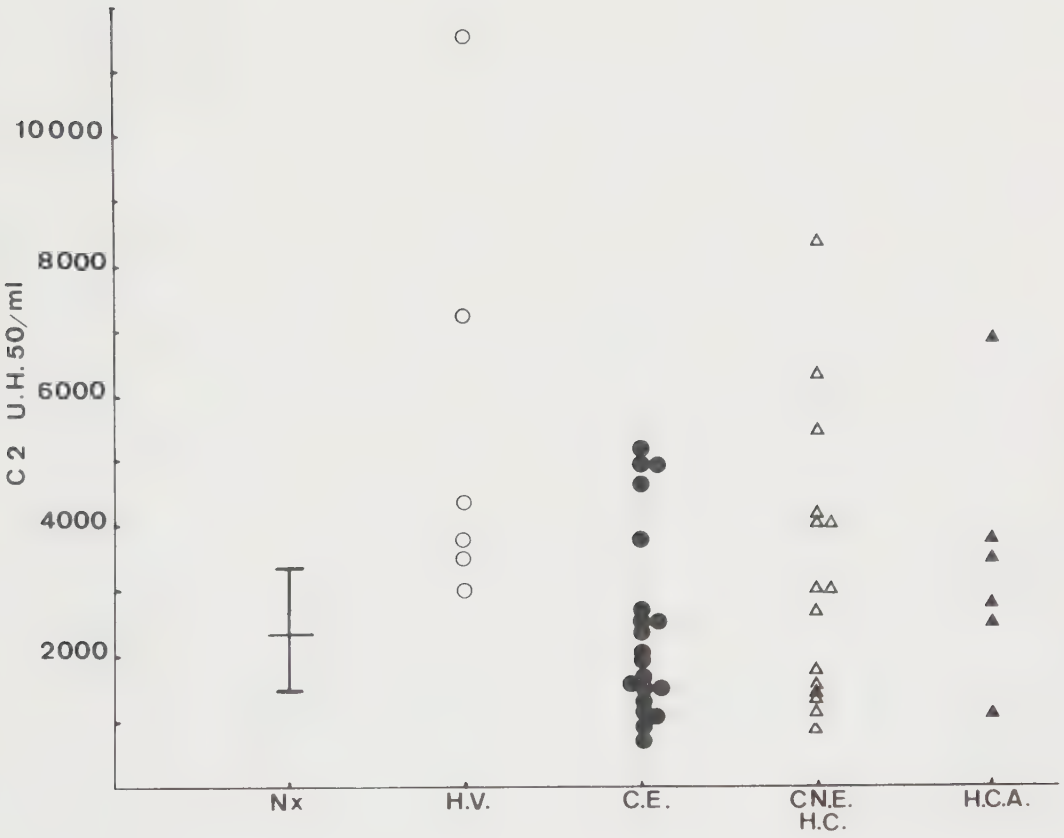

Fig. n° 2

Valeurs du C_2 dans les différentes catégories de malades étudiés.

Légende : Nx = sujets normaux (Moy. +_ 1 écart-type)
H.V. = hépatites virales
C.E. = cirrhoses éthyliques
C.N.E.= cirrhoses non éthyliques et hépatites chroniques
H.C.A. et C.B.P. = hépatites chroniques actives et cirrhose biliaire primitive.

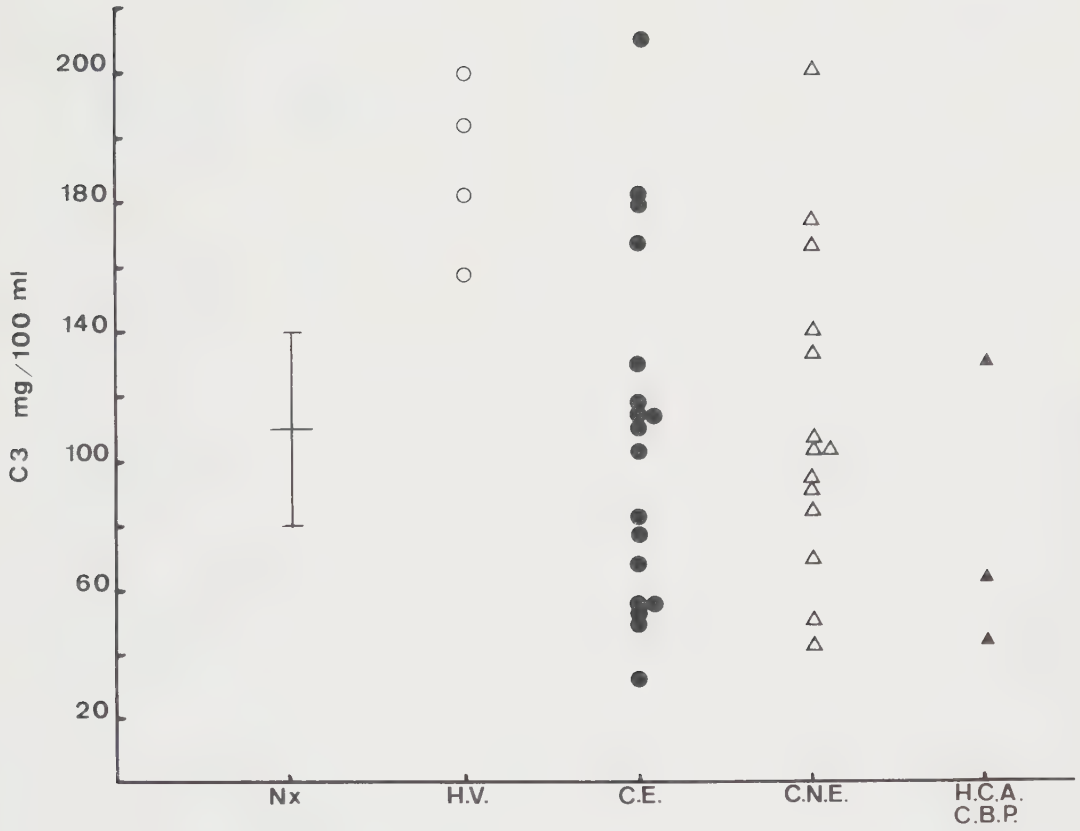

Fig. n° 3

Valeurs du C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline) dans les différentes catégories de malades étudiés.

Légende : Nx = sujets normaux (Moy. ± 2 écarts-types)
H.V. = hépatites virales
C.E = cirrhoses éthyliques
C.N.E. = cirrhoses non éthyliques et hépatites chroniques
H.C.A. et C.B.P. = hépatites chroniques actives et cirrhose biliaire primitive.

Tableau VIII - Corrélations entre taux du complément total et de ses composants.

Corrélations	n	r	p
Complément total / C_1	12	+ 0,760	< 0,01
Complément total / C_4	17	+ 0,510	< 0,05
Complément total / C_2	53	+ 0,728	< 0,001
Complément total / C_3	41	+ 0,630	< 0,001

n = nombre de cas
r = coefficient de corrélation
p = probabilité

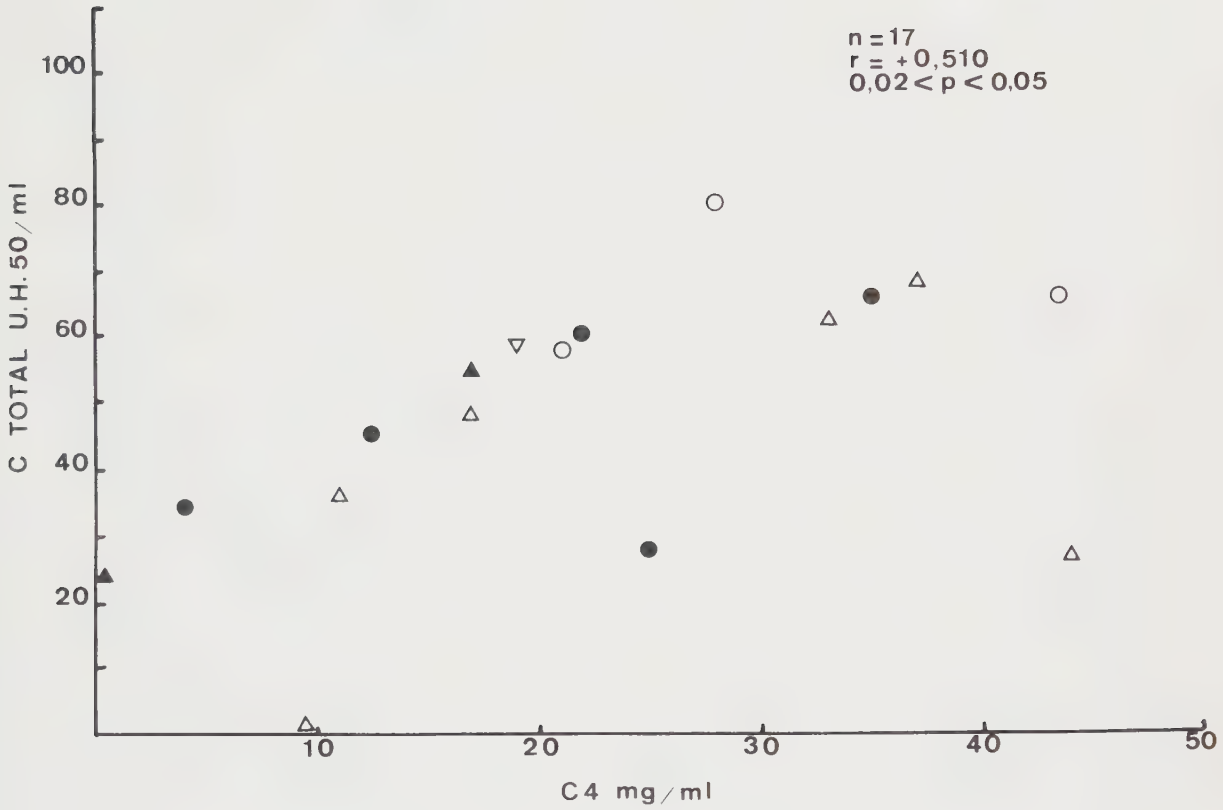

Fig. n° 4

Variations du taux de complément total en fonction du taux de C_4 (β_{1E}-globuline) chez 17 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I, p. 18)

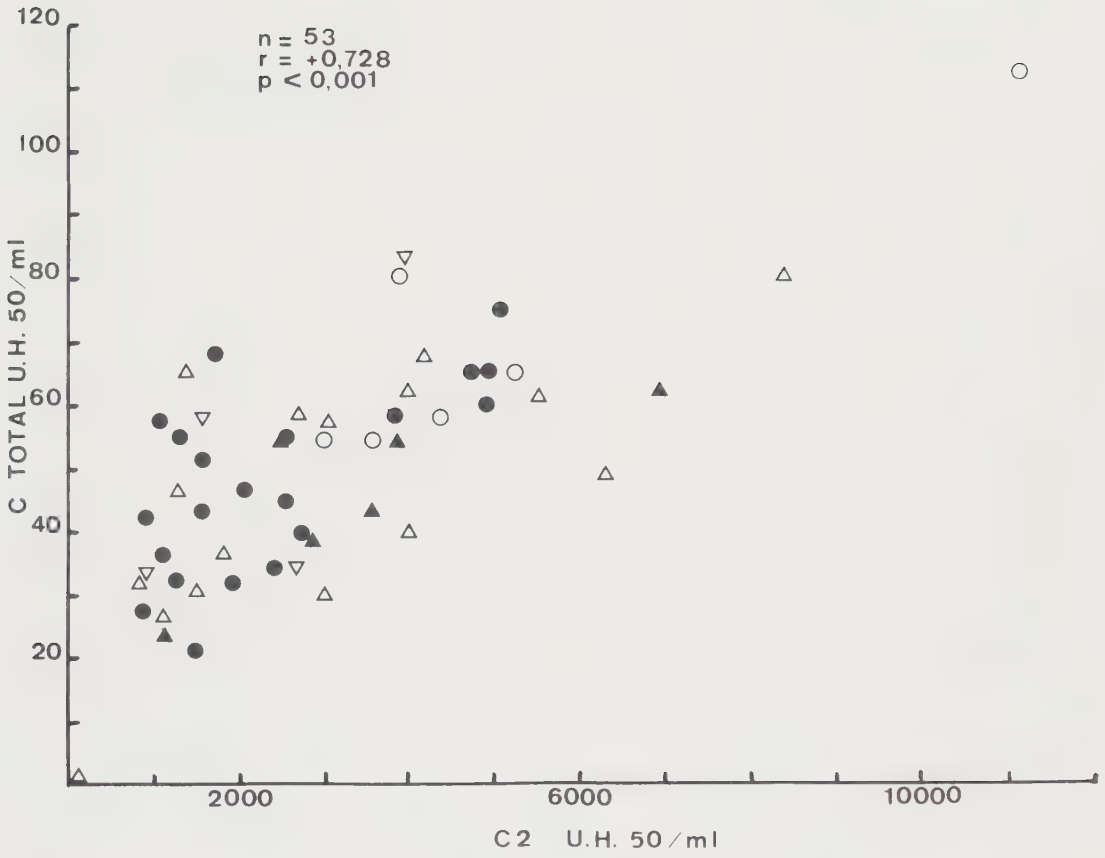

Fig. n° 5

Variations du taux de complément total en fonction du taux de C_2 chez 53 malades atteints d'affections hépatiques.
(Explication des symboles : voir tableau I)

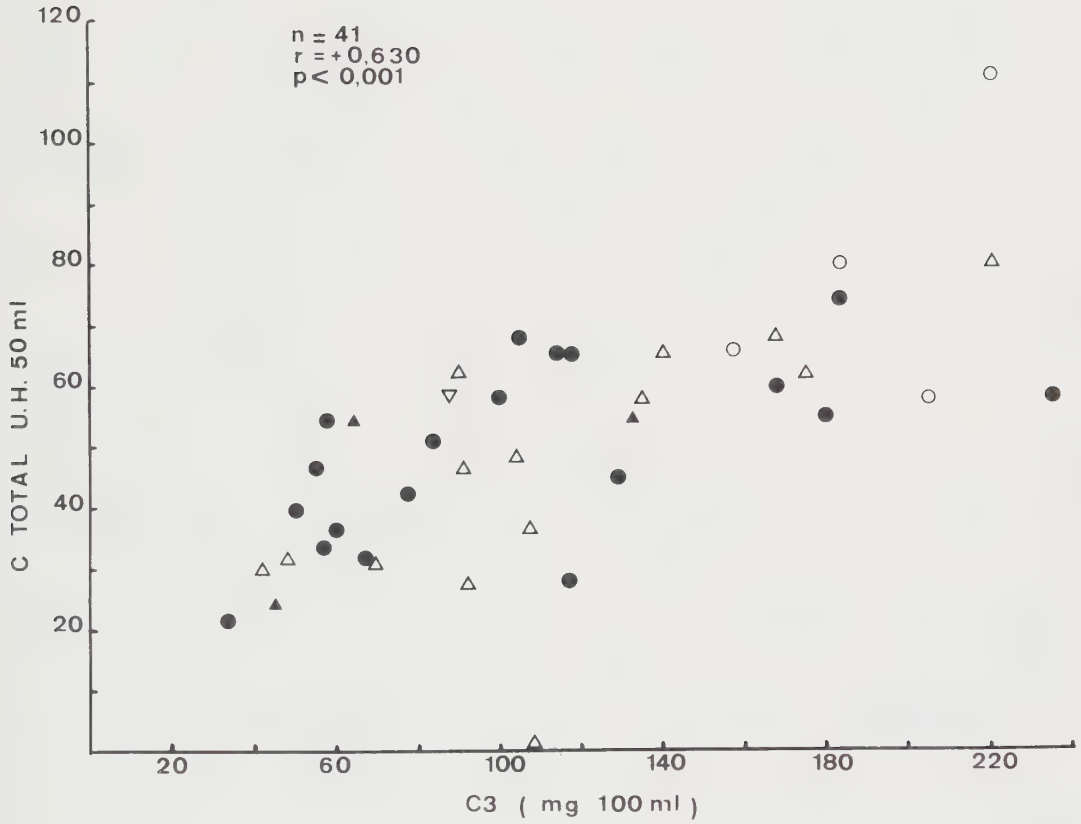

Fig. n° 6

Variations du taux de complément total en fonction du taux de C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline) chez 41 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

des sérums étudiés, sans tenir compte ni de l'affection causale, ni de l'existence éventuelle d'anomalies immunologiques. De nombreuses corrélations ont été constatées (Tableau IX, p.37). (+)

- Les plus intéressantes concernent C_4 et C_3. En effet, il existe une corrélation hautement significative entre le C_4 et les facteurs du complexe prothrombique (Fig. 7, 8, 9 et 10, p. 38 à 41), à un moindre degré entre le C_4 et le cholestérol (Fig. 11, p. 42). Pour le C_3, une corrélation très nette a été observée avec le fibrinogène (Fig. 12, p.43) et les facteurs du complexe prothrombique (Fig. 13, 14, 15 et 16, p. 44 à 47) ; le taux de C_3 est également corrélé avec celui de l'albumine (Fig. 17, p. 48) et, faiblement, avec celui du cholestérol.

- En ce qui concerne le C_2, les corrélations sont moins significatives et sont observées essentiellement avec le fibrinogène (Fig. 18, p. 49) et certains facteurs de coagulation (Fig. 19, p. 50). La normalité de distribution des taux de C_2 n'étant cependant pas parfaite, ces dernières corrélations sont peut-être moins valables.

- Les corrélations constatées avec le complément total reflètent plus ou moins celles que nous avons relevées avec ses différents composants (Fig. 20, 21, 22, 23, p. 51 à 54).

- Enfin, les témoins de la fonction de synthèse hépatique correspondant à ces corrélations sont dans l'ensemble significativement plus déprimés chez les malades ayant des taux abaissés de complément total, de C_4, de C_2, ou de C_3 que chez les autres malades.

Ainsi les variations des taux de complément total

(+) Les tableaux et figures se référant à cette page sont donnés en succession dans les pages 37 à 54

Tableau IX - Corrélations entre taux du complément total, taux de certains de ses composants, et tests de la fonction de synthèse hépatique

	Albumine	Cholestérol	Fibrinogène	Temps de Quick	Proconvertine	Proaccélérine	Prothrombine vraie
C total	n = 50 r = + 0,382 p < 0,01	n = 52 r = + 0,393 p < 0,01	n = 39 r = + 0,630 p < 0,001	n = 53 r = + 0,218 p > 0,05 N.S.	n = 43 r = + 0,277 p > 0,05 N.S.	n = 43 r = + 0,358 p < 0,02	n = 43 r = + 0,463 p < 0,001
C_4	n = 16 r = + 0,457 p > 0,05 N.S.	n = 17 r = + 0,577 p < 0,05	n = 14 r = + 0,299 p > 0,05 N.S.	n = 17 r = + 0,706 p < 0,01	n = 15 r = + 0,933 p < 0,001	n = 15 r = 0,899 p < 0,001	n = 15 r = 0,948 p < 0,001
C_2	n = 50 r = + 0,263 p > 0,05 N.S.	n = 52 r = + 0,206 p > 0,05 N.S.	n = 39 r = + 0,588 p < 0,001	n = 53 r = + 0,264 p > 0,05 N.S.	n = 43 r = + 0,384 p < 0,02	n = 43 r = + 0,287 p > 0,05 N.S.	n = 43 r = + 0,400 p < 0,01
C_3	n = 40 r = + 0,463 p < 0,01	n = 41 r = + 0,316 p < 0,05	n = 30 r = + 0,748 p < 0,001	n = 41 r = + 0,514 p < 0,001	n = 33 r = + 0,547 p < 0,001	n = 33 r = + 0,439 p < 0,01	n = 33 r = + 0,547 p < 0,001

n = nombre de cas

r = coefficient de corrélation

p = probabilité

N.S. = non significatif

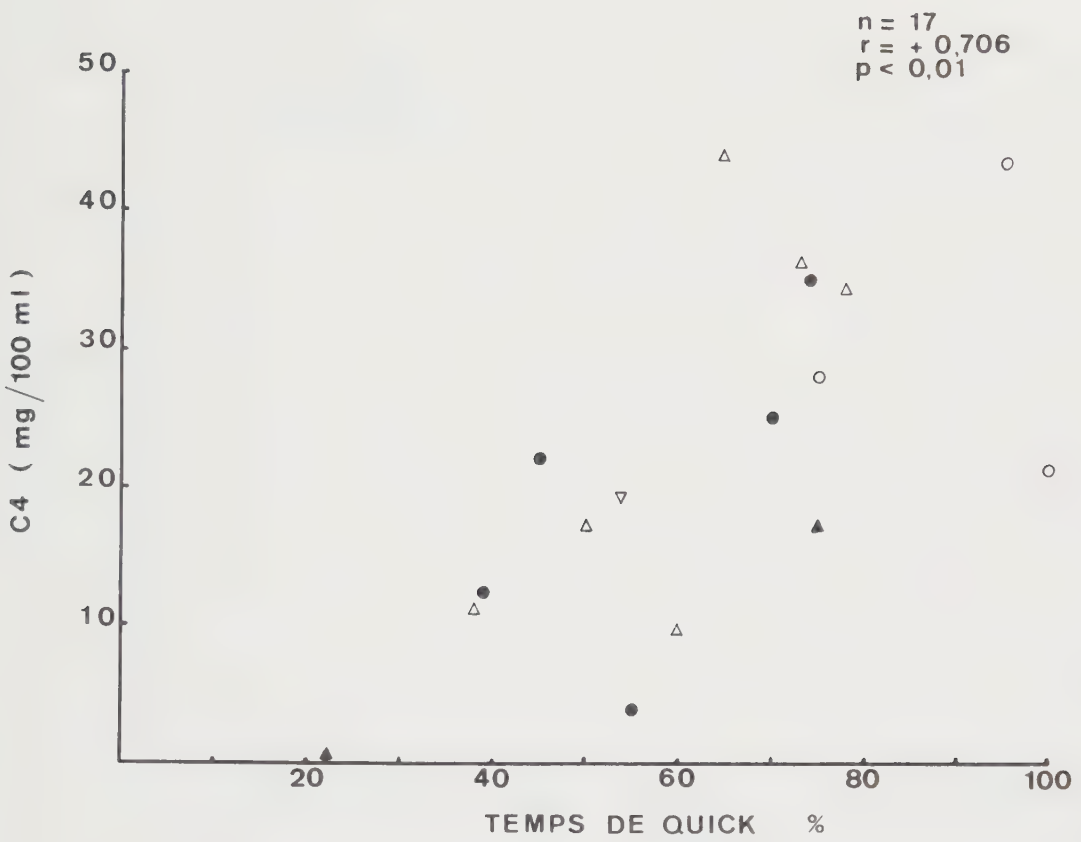

Fig. n° 7

Variations respectives du temps de Quick et du taux de C_4 (β_{1E}-globuline) chez 17 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

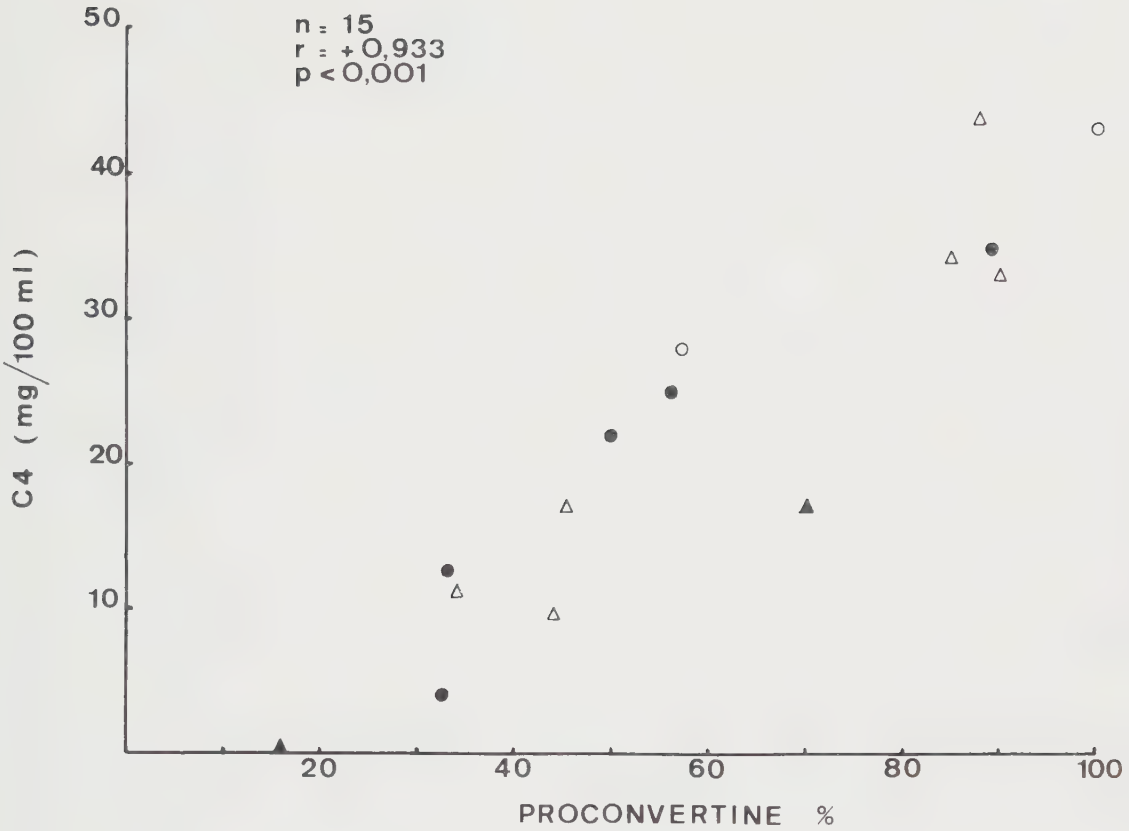

Fig. n° 8

Variations respectives des taux de proconvertine et de C_4 (β_{1E}-globuline) chez 15 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

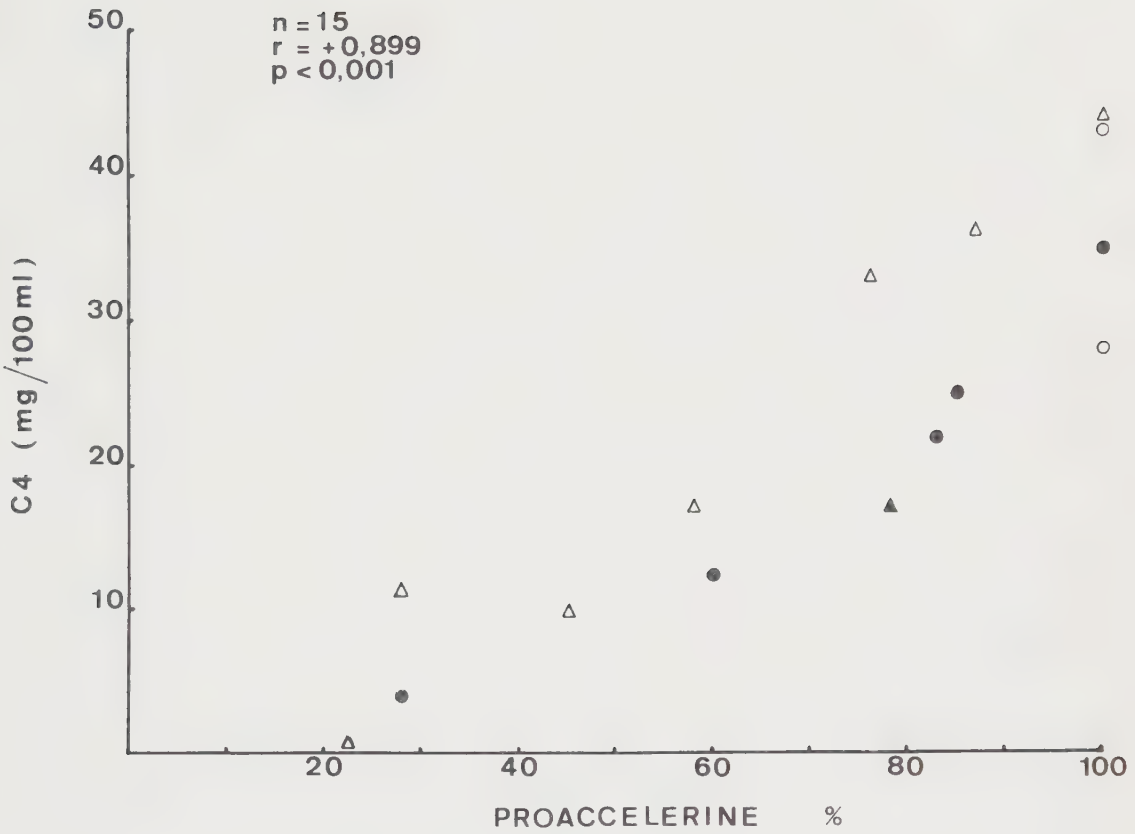

Fig. n° 9

Variations respectives des taux de proaccélérine et de C_4 (β_{1E}-globuline) chez 15 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

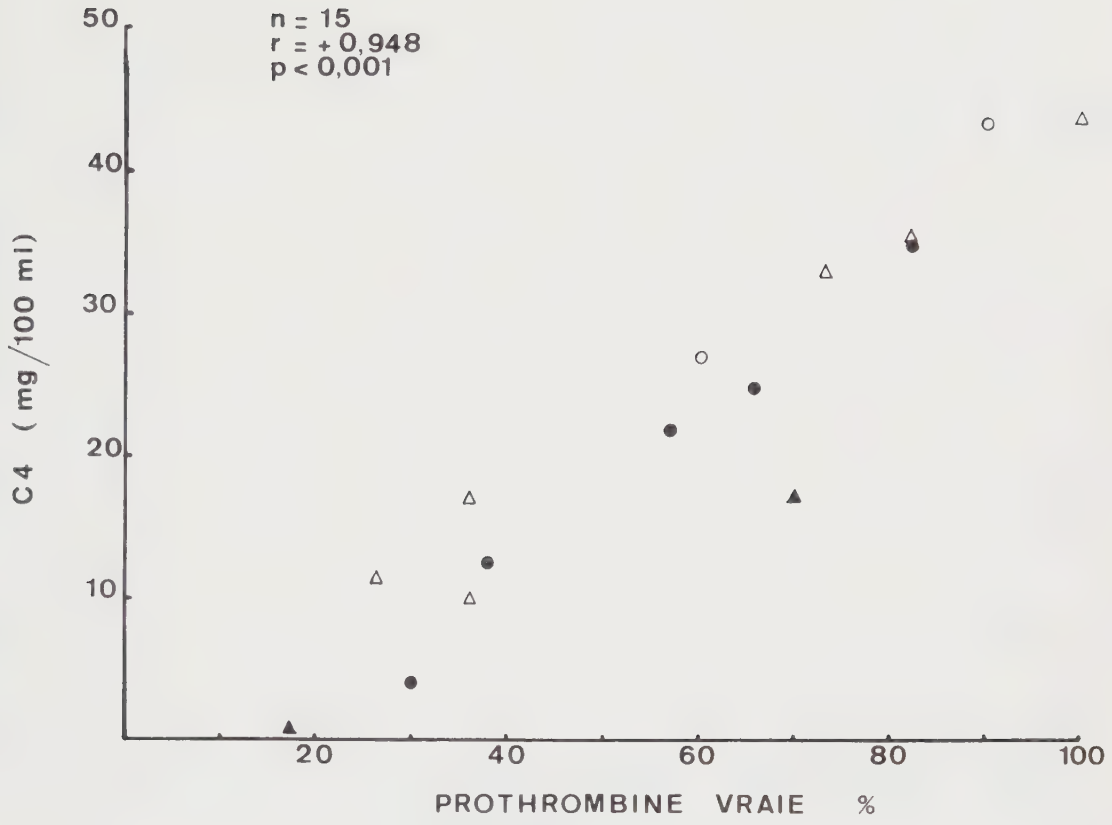

Fig. n° 10

Variations respectives des taux de prothrombine vraie et de C_4 (β_{1E}-globuline) chez 15 malades atteints d'affections hépatiques.
(Explication des symboles : voir tableau I)

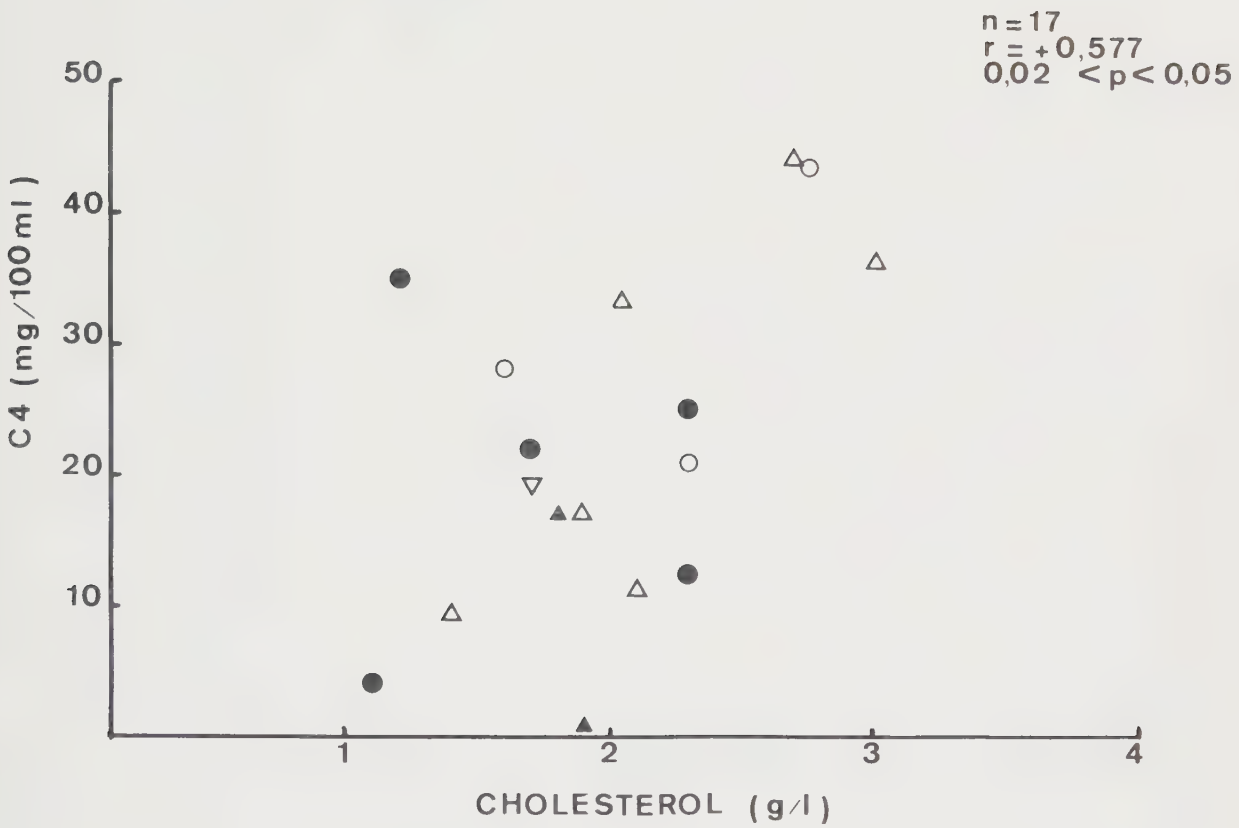

Fig. n° 11

Variations respectives des taux de cholestérol et de C_4 (β_{1E}-globuline) chez 17 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

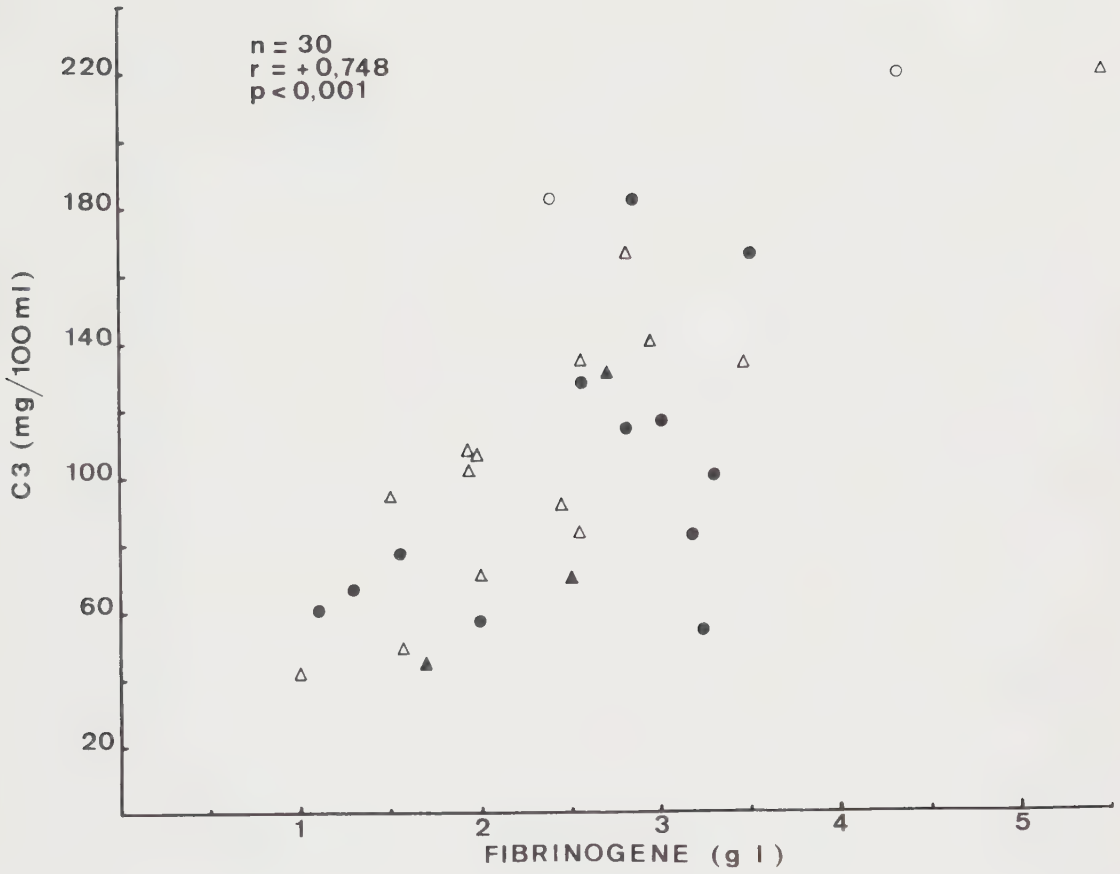

Fig. n° 12

Variations respectives des taux de fibrinogène et de C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline) chez 30 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

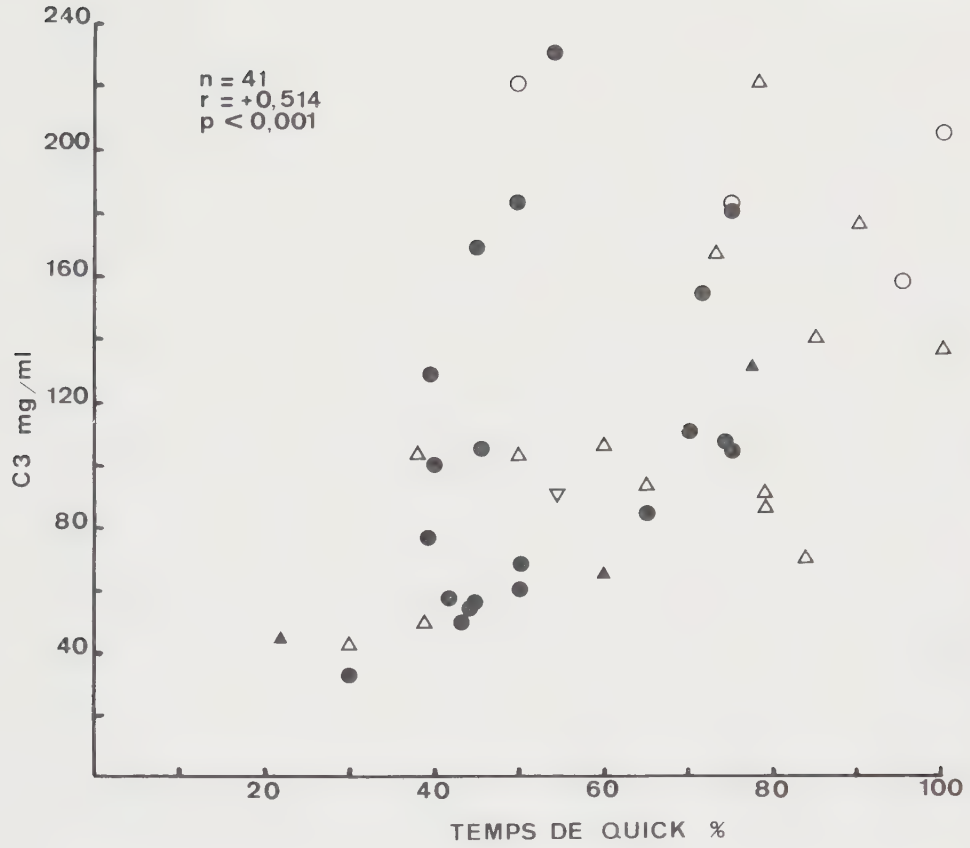

Fig. n° 13

Variations respectives du temps de Quick et du taux de C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline) chez 41 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

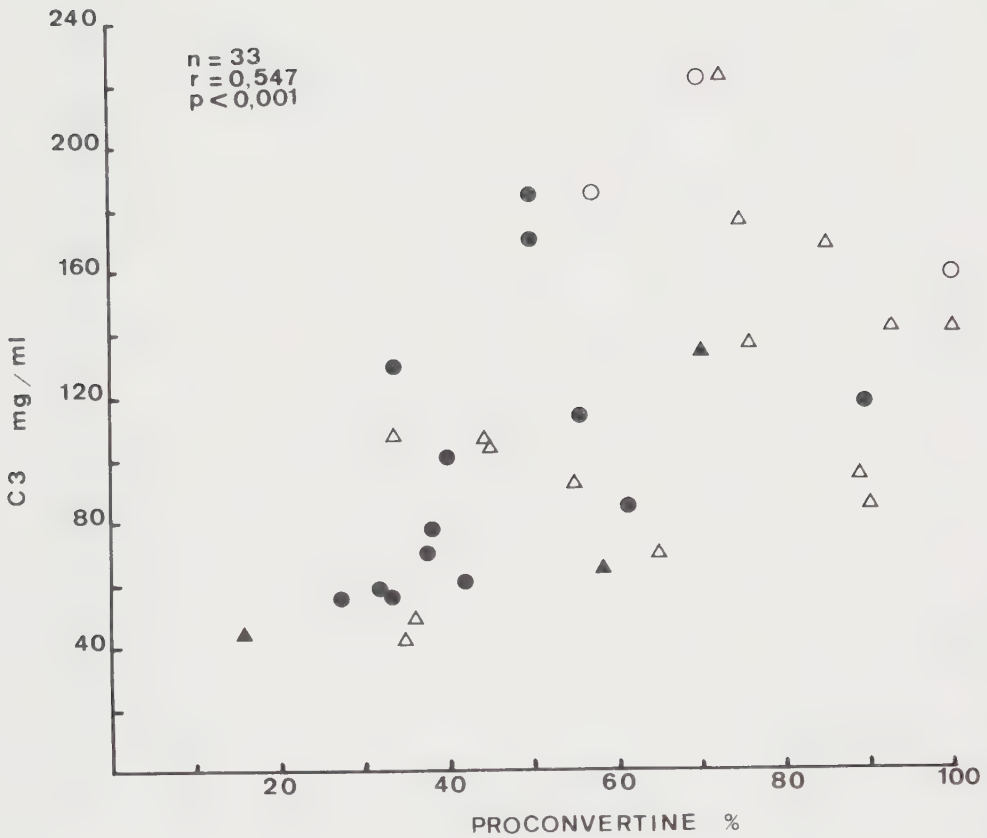

Fig. n° 14

Variations respectives des taux de proconvertine et de C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline) chez 33 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableai I)

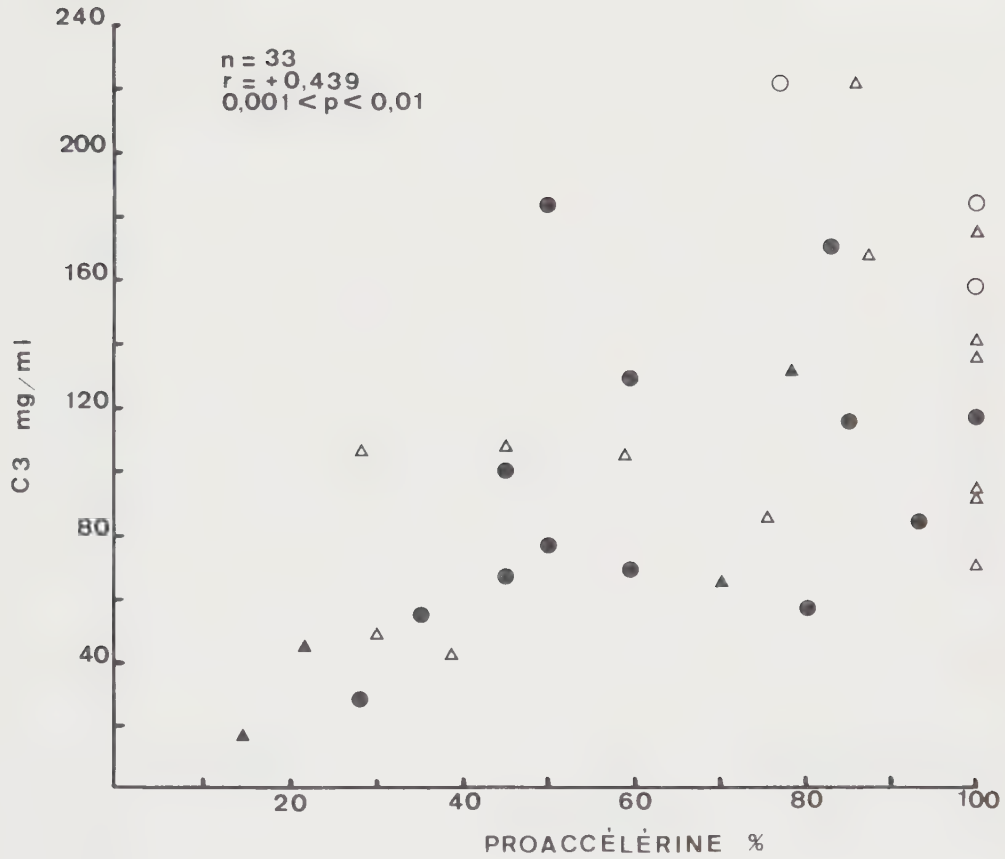

Fig. n° 15

Variations respectives des taux de proaccélérine et de C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline) chez 33 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

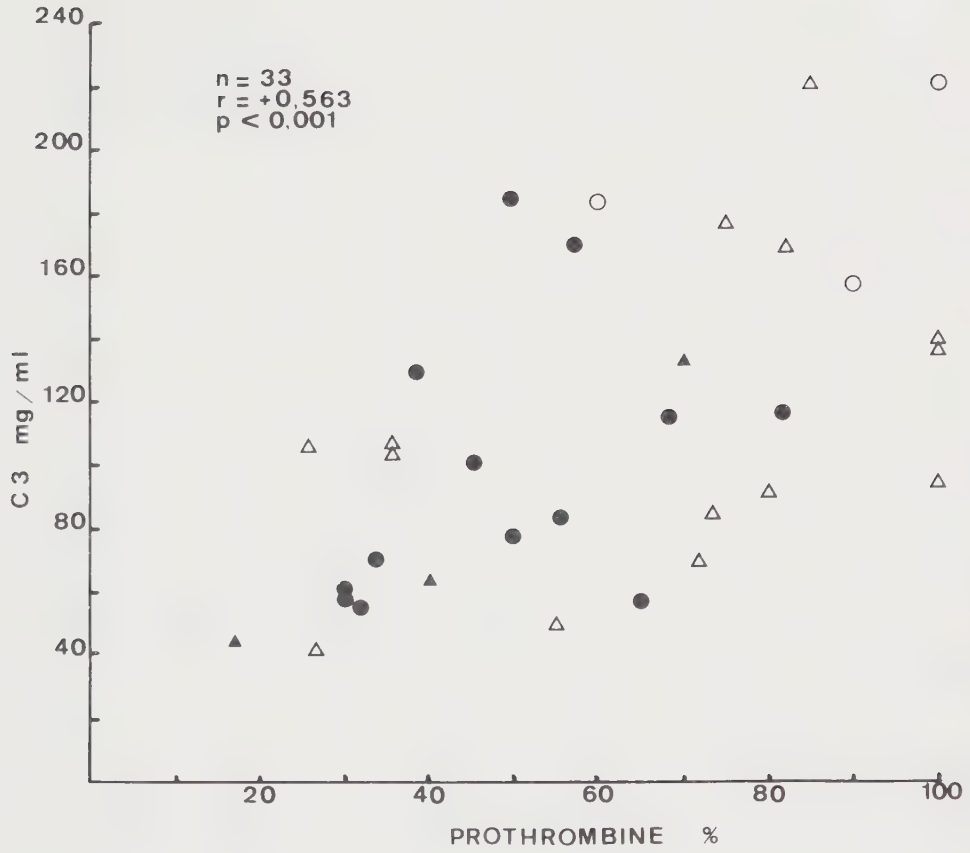

Fig. n° 16

Variations respectives des taux de prothrombine vraie et de C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline) chez 33 malades atteints d'affections hépatiques.
(Explication des symboles : voir tableau I)

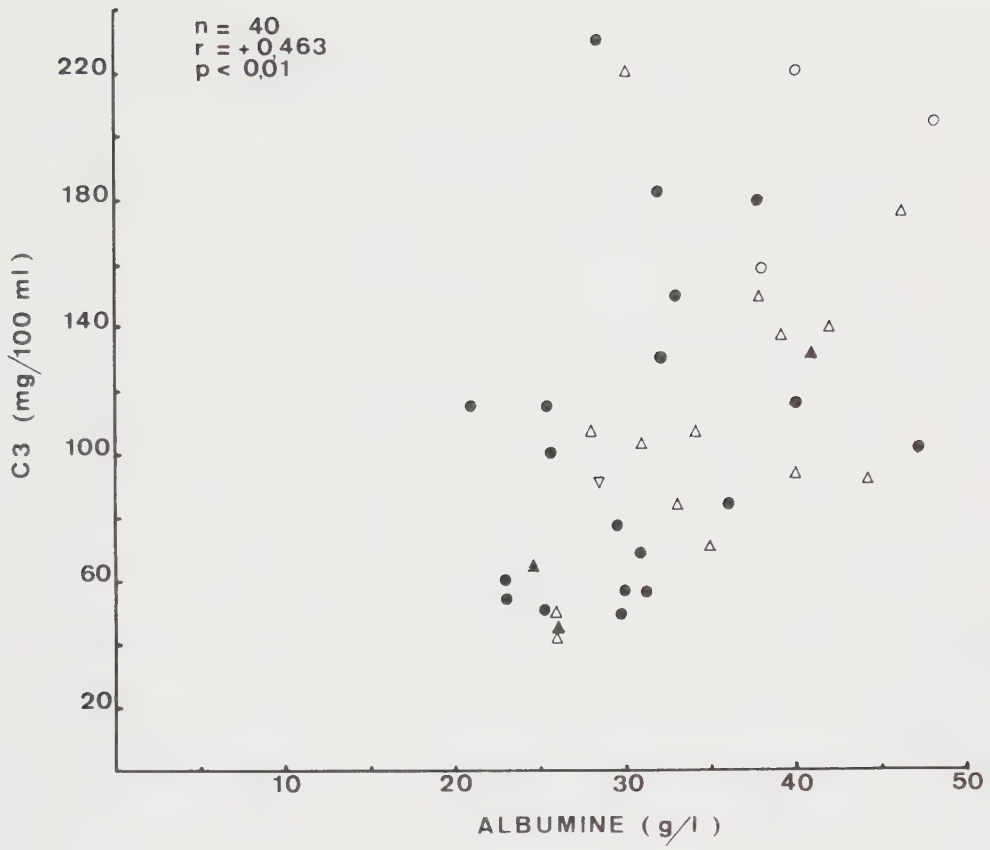

Fig. n° 17

Variations respectives des taux d'albumine et de C_3 (β_{1C}-β_{1A}-globuline) chez 40 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

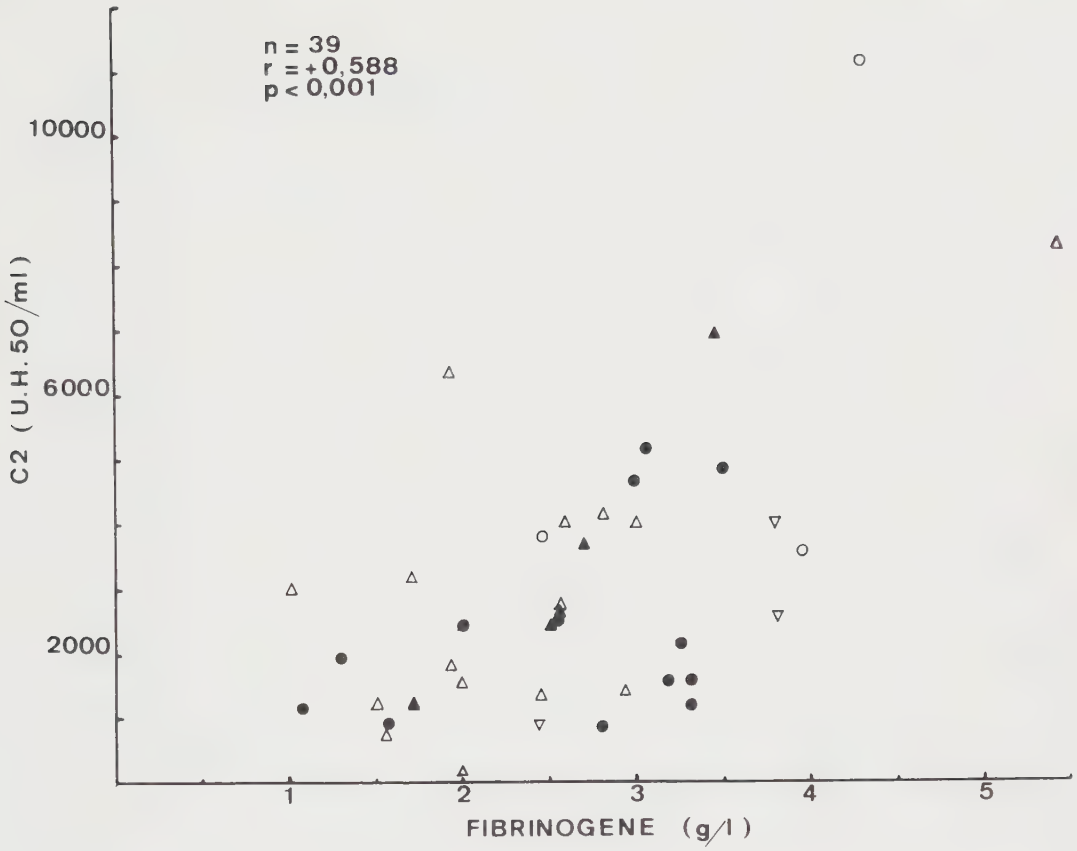

Fig. n° 18

Variations respectives des taux de fibrinogène et de C_2 chez 39 malades atteints d'affections hépatiques.
(Explication des symboles : voir tableau I)

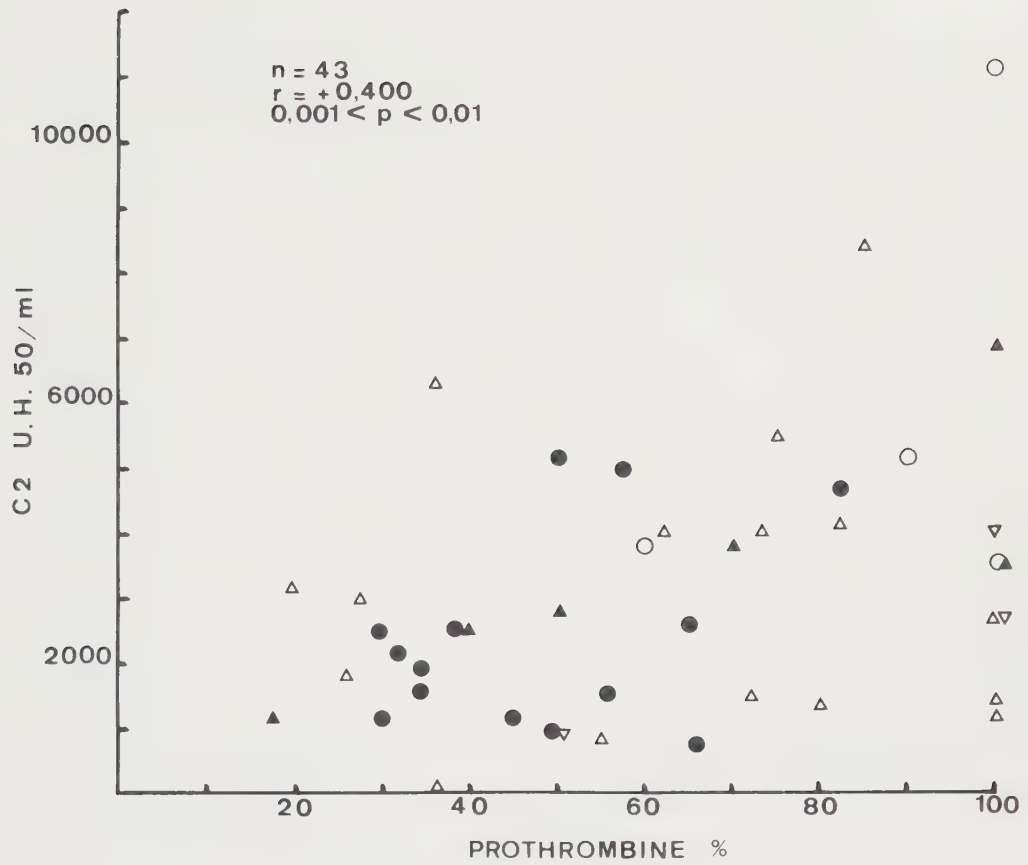

Fig. n° 19

Variations respectives des taux de prothrombine vraie et de C_2 chez 43 malades atteints d'affections hépatiques. (Explication des symboles : voir tableau I)

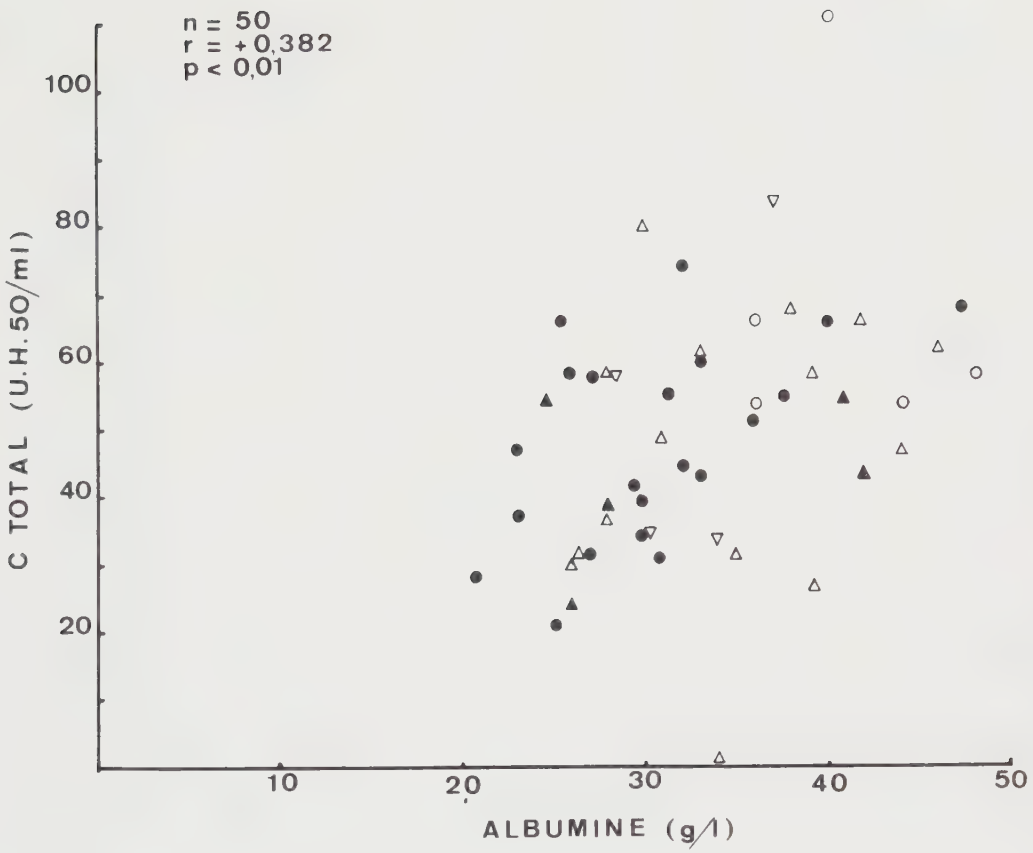

Fig. n° 20

Variations respectives des taux d'albumine et de complément total chez 50 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

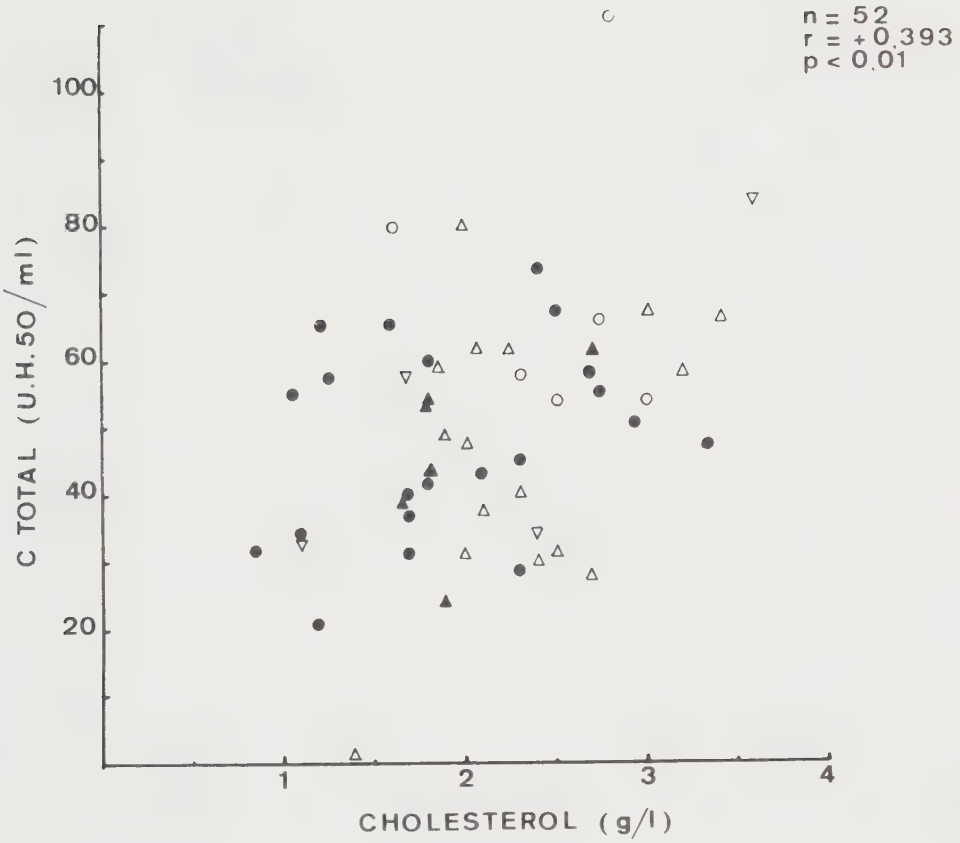

Fig. n° 21

Variations respectives des taux de cholestérol et de complément total chez 52 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

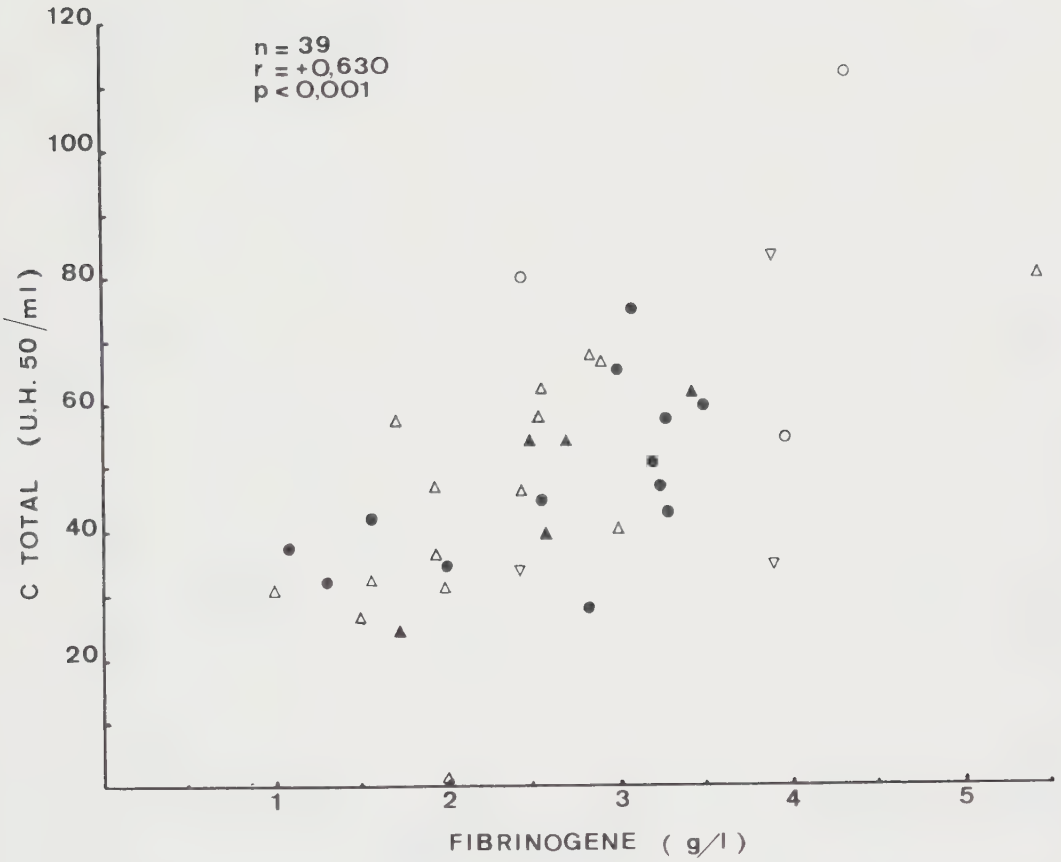

Fig. n° 22

Variations respectives des taux de fibrinogène et de complément total chez 39 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

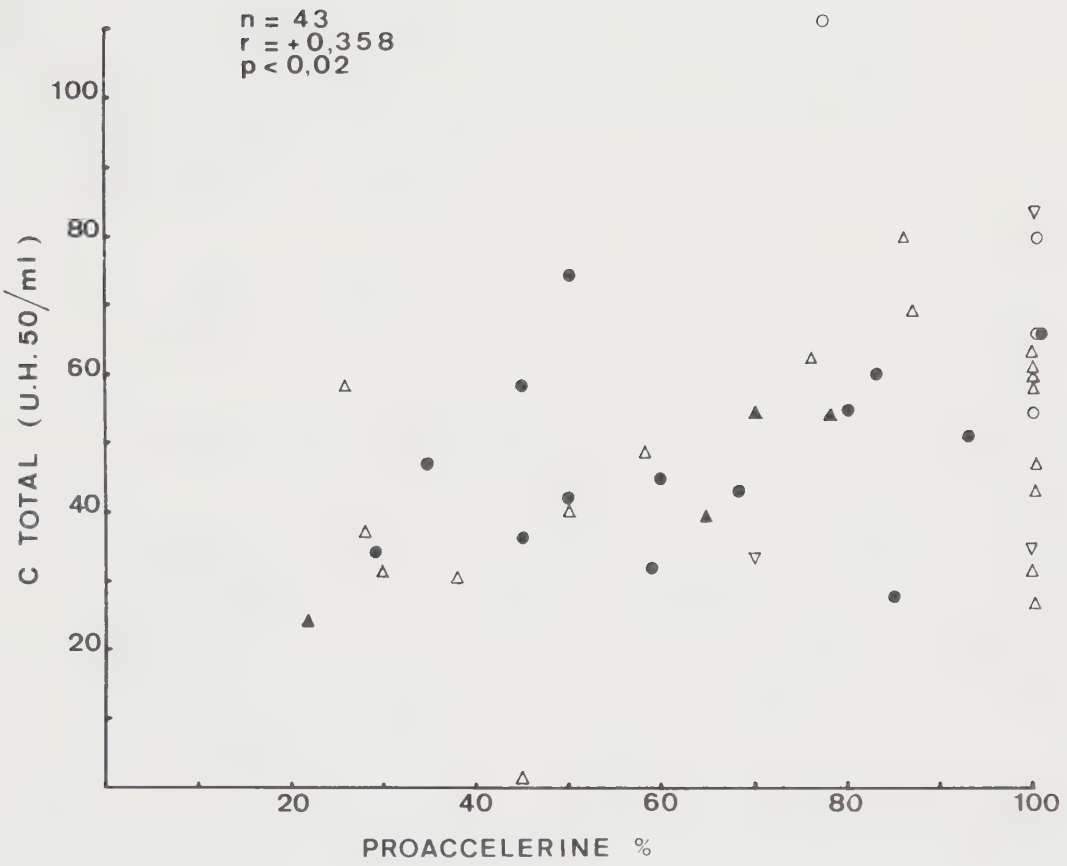

Fig. n° 23

Variations respectives des taux de proaccélérine et de complément total chez 43 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

et de certains de ses composants se font en général dans le même sens que celles des témoins de la fonction de synthèse hépatique, quelle que soit l'affection en cause. Remarquons que, chez les malades étudiés ici, les taux sériques de ces témoins de la synthèse hépatique étaient pour la plupart reliés entre eux par des corrélations significatives (ex. : fibrinogène-cholestérol : $p < 0,05$; cholestérol-albumine : $p < 0,02$; fibrinogène-facteurs du complexe prothrombique : $p < 0,0001$ à $0,01$; cholestérol-facteurs du complexe prothrombique : $p < 0,001$ à $p < 0,01$; albumine-facteurs du complexe prothrombique : $p < 1 \times 10^{-9}$ à $< 1 \times 10^{-}$

C. TAUX DU COMPLEMENT ET ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES.

1. Anticorps anti-nucléaires et pouvoir anti-complémentaire.

Certains des malades avaient des anomalies immunologiques variées, et, parmi celles-ci, deux ont retenu notre attention : la présence de facteurs anti-nucléaires à un taux supérieur ou égal au 1/10, et l'existence d'un pouvoir anti-complémentaire du sérum très élevé, supérieur à 100 UH50 de complément fixées par ml.

a) En effet, les 8 malades ayant l'une ou l'autre de ces anomalies, ou les deux à la fois (Tableau X, p. 56) dans leur quasi-totalité de sexe féminin (7 sur 8), se singularisaient par :

- l'existence fréquente d'autres anomalies immunologiques gamma-globulines élevées, anticorps anti-fibres musculaires lisses ou antimitochondries ; la sérologie rhumatoïde était cependant négative dans tous les cas.

- un taux de complément total (Fig. 24, p. 57) abaissé chez 5 malades sur 8 (nul dans un cas), et en moyenne significativement plus bas que chez les 37 malades n'ayant aucune de ces anomalies ($0,001 < p < 0,01$). Le taux moyen de C_4,

Tableau X - Malades ayant des anomalies immunologiques (paragraphe C-1)

bs.	Diagnostic	Age	Sexe	Gamma globulines (g/l)	Sérologie rhumatoïde	Anticorps anti-tissus anti-muscle lisse	Anticorps anti-tissus anti-mitochondries	Anticorps anti-nucléaires	Pouvoir anti-complémentaire +	Complément total (UH 50/ml)
5	Hépatite chronique active	46	F	67	0	+ 1/1000	0	1/10	> 850	24
8	Hépatite chronique active	11	M	20	0	+ 1/100	0	1/100	18,7	43
6	Hépatite lupoïde	65	F	35,8	0	0	+ 1/50	1/20	70,5	39
9	Cirrhose biliaire primitive	44	F	26	0	±	+ 1/20	0	157	54
5	Cirrhose éthylique	74	F	17	0	±	0	1/10	147	32
4	Cirrhose éthylique + Néphropathie glomérulaire	49	F	14	0	0	0	1/10	48	28
0	Cirrhose non éthylique	55	F	28	/	/	/	/	> 850	= 0
1	Ictère cholestatique au cours d'un purpura thrombopénique idiopathique	65	F	6	0	0	0	1/10	/	34

+ = exprimé en nombre d'UH 50 de complément fixées par ml de sérum

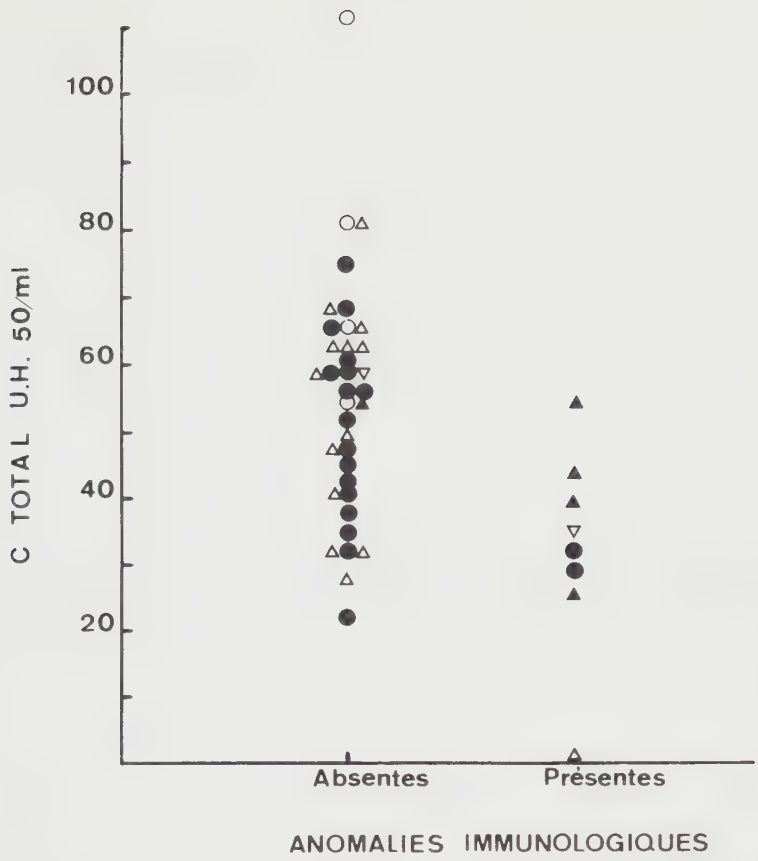

Fig. n° 24

Taux du complément total chez les malades ayant ou non des anomalies immunologiques (facteurs anti-nucléaires ≥ 1/10, pouvoir anti-complémentaire du sérum très élevé, ou les deux).
(Explication des symboles : voir tableau I)

C_2 et C_3 était également plus bas dans le premier groupe, mais la différence n'était pas significative (Tableau XI, p. 59)[(+)]. Par contre, les divers tests de la fonction de synthèse hépatique ne différaient pas significativement dans ces deux groupes de malades (Tableau XII, p. 60).

b) Il faut enfin noter que, chez 8 sujets ayant un complément sérique total inférieur à 40 UH 50/ml, mais n'ayant pas d'anomalies immunologiques, les fonctions de synthèse hépatique étaient dans l'ensemble à peine plus déprimées que chez les 6 malades ayant un abaissement comparable du complément sérique avec anomalies immunologiques associées (Tableau XIII, p. 61). Cependant, il existait dans le premier groupe une dépression significative du fibrinogène ($0,02 < p < 0,05$).

Donc, dans un petit nombre de cas, l'abaissement du complément sérique est accompagné de certaines anomalies immunologiques.

2. Autres anomalies.

En revanche, nous n'avons constaté aucune différence significative entre le taux du complément total (Tableau XIV, p. 62) et de ses composants chez les malades ayant ou non une sérologie rhumatoïde positive, et ayant ou non des anticorps anti-tissus décelables. De même, les valeurs individuelles et moyennes du complément total étaient très voisines chez les malades porteurs ou non de l'antigène Australia.

D. VARIATIONS RESPECTIVES DU POUVOIR ANTICOMPLEMENTAIRE, DES TAUX DE COMPLEMENT TOTAL ET DES TAUX DE GAMMA-GLOBULINES.

(+) Les tableaux se référant à cette page sont donnés en succession dans les pages 59 à 62.

Tableau XI - Valeurs moyennes du complément total, de C_4, de C_2 et de C_3 chez les malades ayant ou non des anomalies immunologiques (paragraphe C-1)

	Anomalies immunologiques		p
	Absentes	Présentes	
Complément total (+) (UH 50 / ml)	53,4 ± 17,8 (n = 37)	31,7 ± 15,9 (n = 8)	< 0,01
C_4 (+) (mg / 100ml)	25,1 ± 12,9 (n = 11)	11,6 ± 12,6 (n = 3)	> 0,05 N.S.
C_2 (+) (UH 50 / ml)	3.193 ± 2.206 (n = 37)	1.836 ± 1.326 (n = 8)	> 0,05 N.S.
C_3 (+) (mg / 100 ml)	116,2 ± 56,7 (n = 33)	80 ± 30,1 (n = 5)	> 0,05 N.S.

(+) = Moyenne ± 1 écart-type

n = nombre de cas

p = probabilité

N.S.= non significatif

Tableau XII - Fonctions de synthèse hépatiques chez les malades ayant ou non des anomalies immunologiques. (paragraphe C - 1)

	Anomalies immunologiques		p
	Absentes	Présentes	
Albumine (+) (g/l)	33,2 ± 6,9 (n = 35)	29,6 ± 6,4 (n = 8)	> 0,05 N.S.
Cholestérol (+) (g/l)	2,2 ± 0,6 (n = 37)	1,8 ± 0,3 (n = 7)	> 0,05 N.S.
Fibrinogène (+) (g/l)	2,6 ± 1 (n = 26)	2,4 ± 0,8 (n = 7)	> 0,05 N.S.
Temps de Quick (+) (%)	58,2 ± 20 (n = 37)	65,1 ± 25,7 (n = 8)	> 0,05 N.S.
Proconvertine (+) Facteur Stuart (%)	58,7 ± 23,9 (n = 29)	59,5 ± 29,2 (n = 8)	> 0,05 N.S.
Proaccélérine (+) (%)	71,5 ± 26,6 (n = 29)	68,2 ± 26,9 (n = 8)	> 0,05 N.S.
Prothrombine vraie (+) (%)	63,4 ± 25 (n = 29)	55,4 ± 30,8 (n = 8)	> 0,05 N.S.

(+) = Moyenne ± 1 écart-type

n = nombre de cas

p = probabilité

N.S.= non significatif

Tableau XIII - Fonctions de synthèse hépatiques chez les malades ayant un complément sérique inférieur à 40 UH 50/ml et ayant ou non des anomalies immunologiques associées.
(paragraphe C - 1)

	Complément sérique < 40 UH 50/ml et anomalies immunologiques		p
	Absentes	Présentes	
Albumine (+) (g/l)	29 ± 5,6 (n = 7)	28,3 + 4,5 (n = 5)	> 0,05 N.S.
Cholestérol (+) (g/l)	1,8 ± 0,7 (n = 8)	1,8 ± 0,3 (n = 5)	> 0,05 N.S.
Fibrinogène (+) (g/l)	1,5 ± 0,4 (n = 6)	2,4 ± 0,9 (n = 6)	< 0,05
Temps de Quick (+) (%)	47,9 ± 18,3 (n = 8)	60,2 ± 25,5 (n = 6)	> 0,05 N.S.
Proconvertine (+) - Facteur Stuart (%)	49,8 ± 22,1 (n = 6)	53 ± 28,5 (n = 6)	> 0,05 N.S.
Proaccélérine (+) (%)	56,8 ± 34 (n = 6)	62,7 ± 27,8 (n = 6)	> 0,05 N.S.
Prothrombine vraie (%)	52,3 ± 29,3 (n = 6)	50,5 ± 29,3 (n = 6)	> 0,05 N.S.

(+) = Moyenne ± 1 écart-type
n = nombre de cas
p = probabilité
N.S. = non significatif

Tableau XIV - Valeurs moyennes du complément sérique chez les malades ayant ou non des facteurs rhumatoïdes et des anticorps anti-tissus décelables.

	Facteurs rhumatoïdes		Anticorps anti-tissus	
	Absents	Présents	Absents	Présents
Complément sérique (+) (UH 50 /ml)	50,4 ± 19,6 (n = 27)	51,4 ± 15,8 (n = 10)	51,2 ± 17,4 (n = 29)	50,4 ± 18,5 (n = 16)

(+) = Moyenne ± 1 écart-type

n = nombre de cas

a) Une relation inverse globale a été observée entre le taux de gamma-globulines et celui du complément total (Fig. 25, p. 64)(+) d'une part ; ceux de C_1, de C_4, de C_2 et de C_3 d'autre part. Son interprétation est cependant rendue très difficile, voire impossible, par l'hétérogénéité des groupes étudiés : la production d'immunoglobulines est d'importance inégale dans les cirrhoses éthyliques, les cirrhoses non éthyliques, les hépatites chroniques actives (70) ; un certain nombre de malades appartenant à ces deux dernières catégories recevaient un traitement immuno-dépresseur, qui est susceptible de diminuer de façon significative le taux des gamma-globulines sériques (19). Cette hétérogénéité est d'ailleurs bien illustrée par la différence notable des pentes de corrélation entre le groupe des cirrhoses éthyliques et celui des cirrhoses non éthyliques -respectivement de -0,4 et de -1,4 pour la corrélation gamma-globulines - complément total -. Les mêmes remarques peuvent être formulées en ce qui concerne la corrélation inverse globale observée entre le taux des gamma-globulines sériques et celui de certains témoins des fonctions de synthèse hépatiques, facteurs de coagulation en particulier (Fig. 26 et 27, p.65 et 66).

b) Nous avons d'autre part étudié les variations respectives du complément total et du pouvoir anti-complémentaire (Fig. 28, p. 67), ainsi que des gamma-globulines et du pouvoir anti-complémentaire. Il existe une relation inverse entre pouvoir anti-complémentaire et complément total ($r = -0,408$; $p < 0,01$). Cependant la distribution des 41 valeurs mesurées du pouvoir anti-complémentaire s'écarte franchement de la normale, du fait de 4 chiffres nettement supérieurs à 100 UH 50/ml (dont deux supérieurs à 850 UH 50/ml Nous pensons donc qu'on ne peut tenir compte de cette corrélation ; elle disparaît d'ailleurs lorsque ces 4 chiffres son écartés des calculs statistiques ($r = -0,120$; $p > 0,05$). Pour les mêmes raisons, la corrélation positive observée

(+) Les figures se référant à cette page sont données en succession dans les pages 64 à 67.

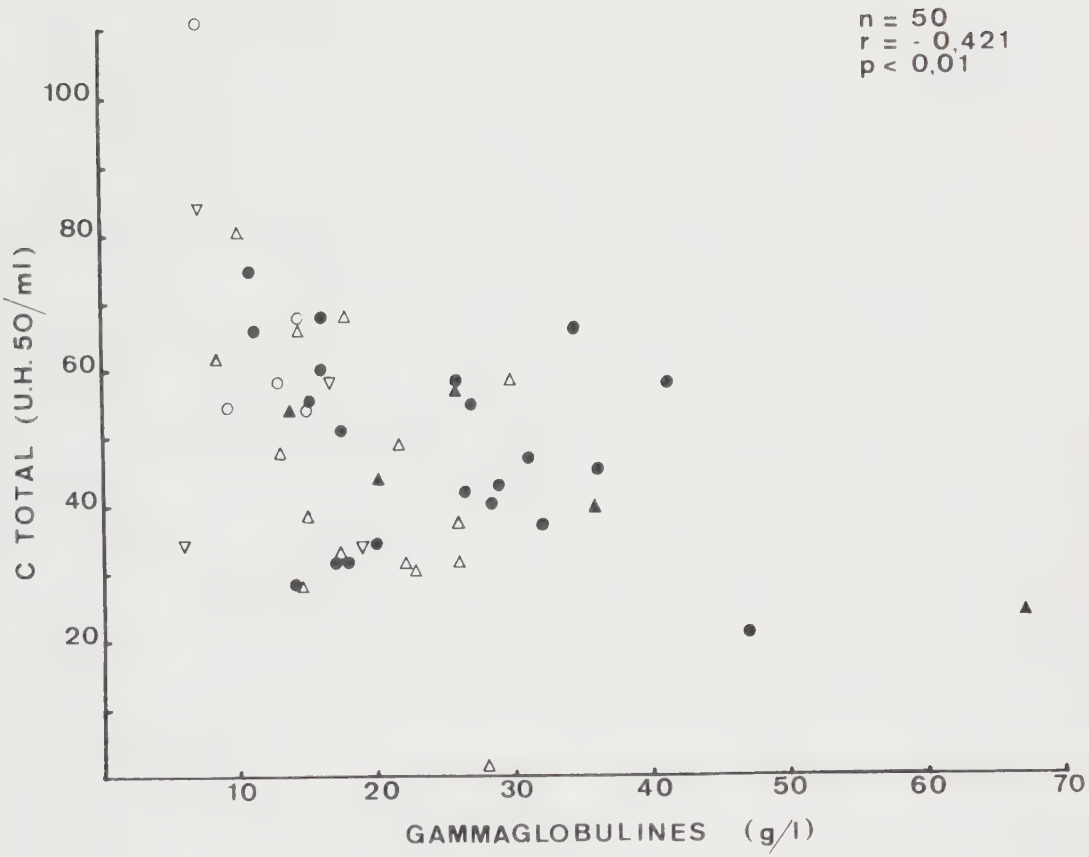

Fig. n° 25

Variations respectives des taux de gamma-globulines et de complément total chez 50 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

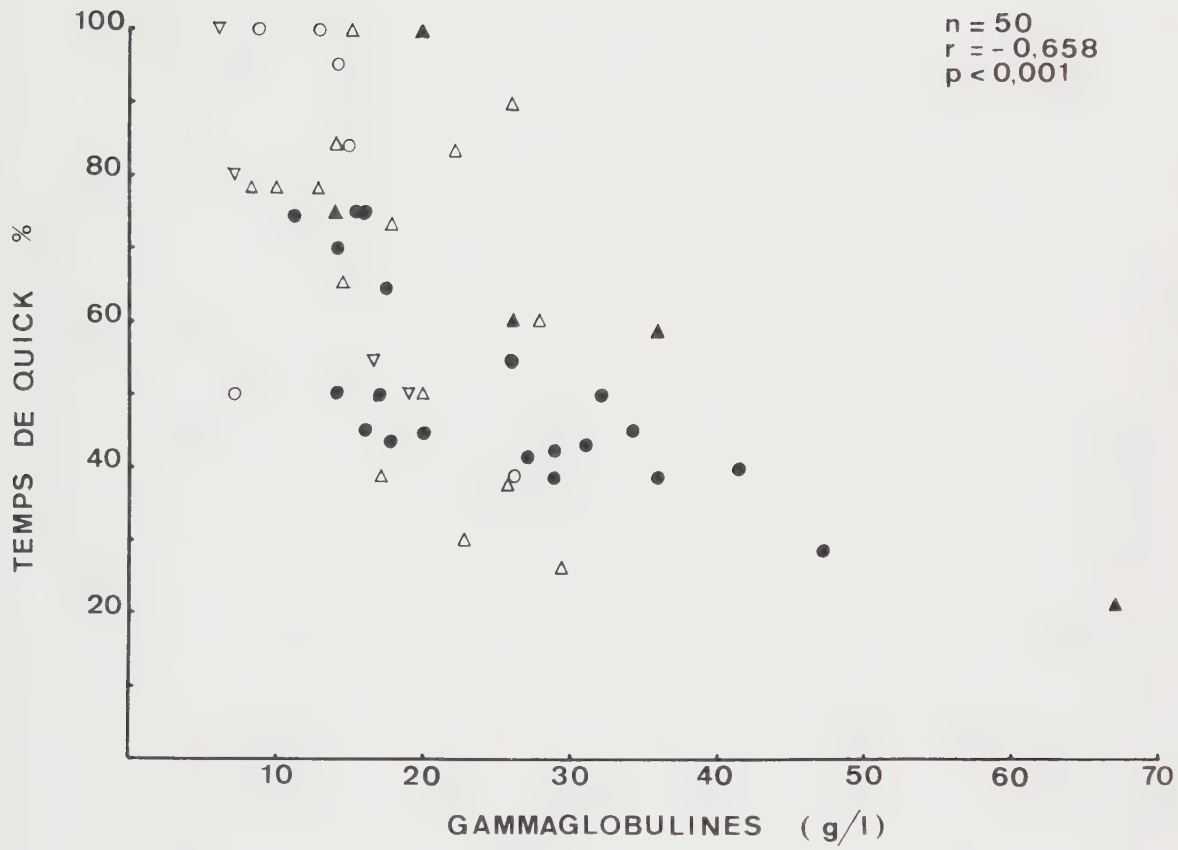

Fig. n° 26

Variations respectives du taux de gamma-globulines et du temps de Quick chez 50 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

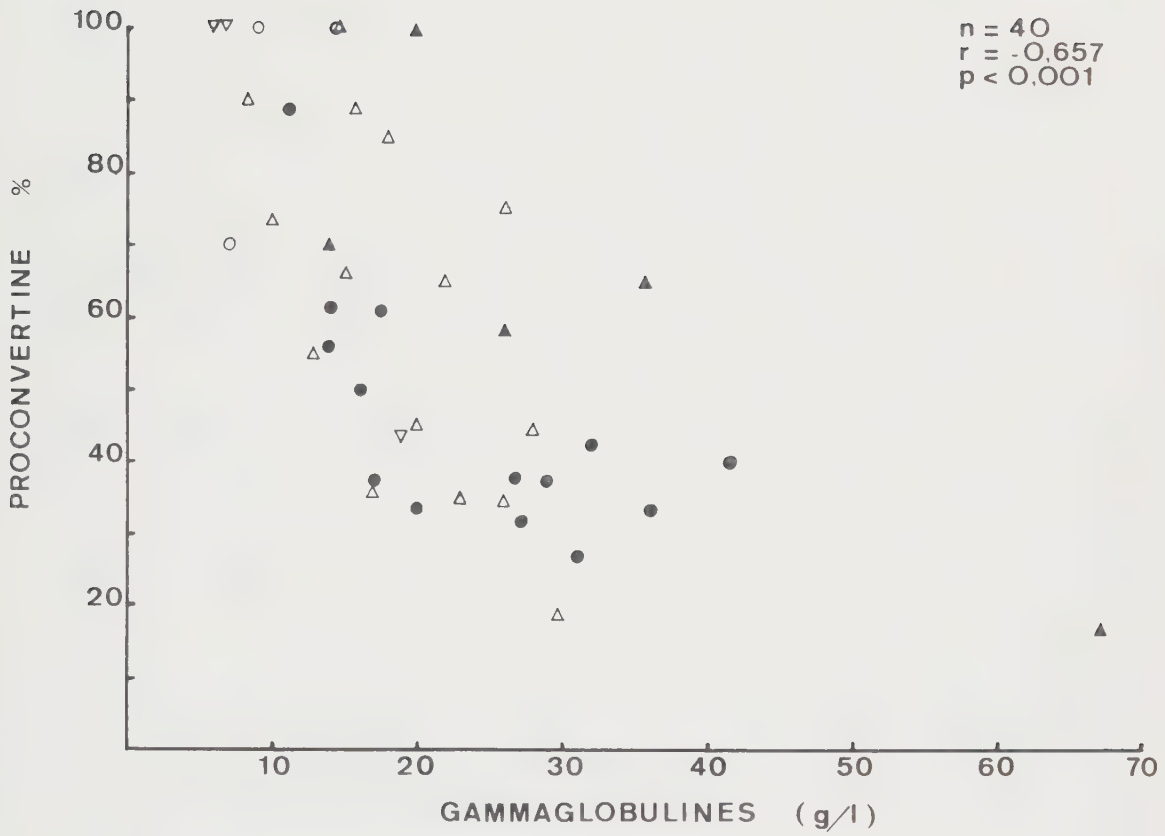

Fig. n° 27

Variations respectives des taux de gamma-globulines et de proconvertine chez 40 malades atteints d'affections hépatiques.

(Explication des symboles : voir tableau I)

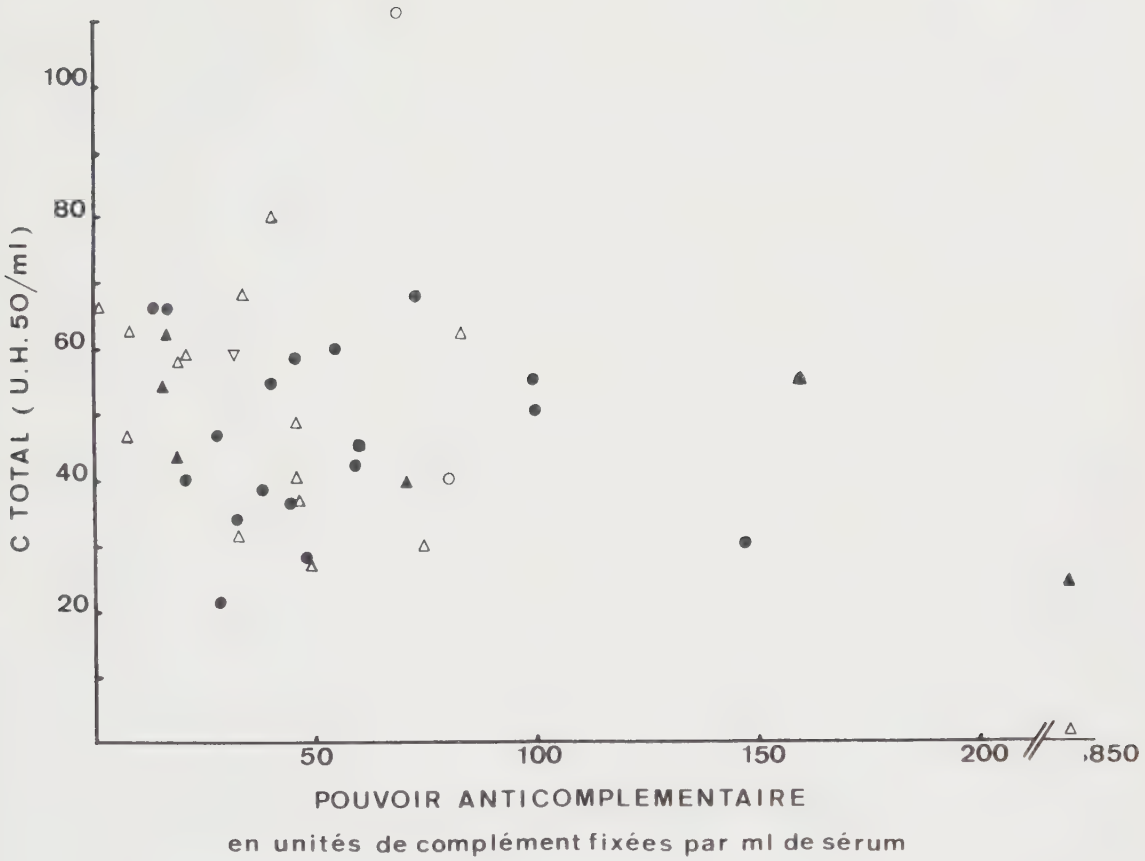

Fig. n° 28

Variations du taux de complément total en fonction du pouvoir anti-complémentaire du sérum chez 41 malades atteints d'affections hépatiques (interprétation des résultats : voir texte).

(Explication des symboles : voir tableau I)

entre gamma-globulines et pouvoir anti-complémentaire (avec 41 valeurs) ne nous paraît pas devoir être retenue.

IV. DISCUSSION.

A. TAUX DU COMPLEMENT TOTAL ET DE SES COMPOSANTS.

La fréquence de l'abaissement du complément sérique total et de ses composants au cours des maladies hépatiques est diversement appréciée par les différents auteurs. Certains constatent une hypocomplémentémie chez la majorité des malades (5, 10), voire chez tous (9). D'autres, étudiant plus particulièrement le C_3, ne trouvent que rarement, en dehors des nécroses hépatiques massives, une diminution de ce composant (18, 21, 28, 52). Nous avons personnellement observé un abaissement du complément total , du C_3 ou des deux à la fois, dans 13 cas, mais notre série ne comportait pas de malades atteints de défaillance hépatique terminale.

Les valeurs obtenues dans les cas d'hépatite virale étaient élevées, mais les sérums de ces malades ont pour la plupart été prélevés plusieurs jours après le début de leur maladie, et on sait qu'à cette phase, le taux du complément a tendance à remonter au-dessus des valeurs normales (26, 39).

Le fait que le dosage de certains composants du complément soit plus intéressant et plus sensible que celui du complément total a déjà été signalé par d'autres auteurs en dehors des affections hépatiques (69). Dans notre série, le complément total était normal dans 5 sérums avec baisse du C_4 et dans 6 sérums avec baisse du C_3. Ces discordances peuvent s'expliquer en partie par des variations indépendantes de composants du complément dont la synthèse est, pour les uns à prédominance hépatique, pour les autres à prédominance extra-hépatique : C_1, par exemple, qui est synthétisé essentiellement par les cellules de l'épithélium intestinal (12, 13), n'était abaissé que dans un seul des 12 sérums où

nous l'avons dosé. Cet abaissement allait d'ailleurs de pair avec un taux de complément total nul et un pouvoir anti-complémentaire très élevé.

Il faut cependant souligner les difficultés d'interprétation du dosage du complément total ou de ses composants. En effet, les chiffres obtenus ne sont qu'un instantané, puisqu'ils dépendent à la fois de la synthèse et du catabolisme des divers composants. Les études métaboliques, utilisant des composants purifiés et marqués, seraient théoriquement idéales (57, 58), mais elles se heurtent à de grandes difficultés pratiques.

B. CORRELATIONS ENTRE TAUX DE COMPLEMENT TOTAL, DE SES COMPOSANTS, ET TESTS DE LA FONCTION DE SYNTHESE HEPATIQUE.

Les corrélations globales constatées entre les taux du complément total, de C_4, de C_2, de C_3, et ceux des témoins de la fonction de synthèse hépatique suggèrent fortement que l'hypocomplémentémie observée dans certains cas d'affections hépatiques chroniques relève, le plus souvent, d'un défaut de synthèse de ces composants par le foie (+). Il nous faut cependant rappeler que la concentration sérique d'une protéine donnée est la résultante: de l'importance de la synthèse ; de son espace de diffusion ; et de son catabolisme. Néanmoins, nos résultats confirment et étendent ceux qui ont été récemment publiés par certains auteurs (9, 37, 78), en particulier par FINLAYSON et coll. (20). Ceci est tout-à-fait en faveur du rôle primordial, sinon exclusif, du foie dans l'élaboration de plusieurs composants du complément "in vivo", C_4, C_2, C_3 notamment. L'existence même de

(+) A titre de comparaison, il n'existait aucune corrélation significative entre le taux de C_3 et celui du fibrinogène ($r = + 0,10$; $p > 0,05$) chez 30 malades atteints de glomérulopathies diverses, hospitalisés dans le service de Néphrologie de l'Hôpital Tenon. On sait qu'une consommation exagérée de complément est assez fréquente dans ces affections.

ces corrélations corrobore la probabilité d'une synthèse hépatocytaire de ces composants.

Soulignons à ce sujet que RICE et coll. (62) avaient constaté chez le cobaye une relation significative entre l'abaissement du taux ce complément et l'allongement du temps de Quick, après intoxication par le tétrachlorure de carbone ; le C_4 étant le composant le plus affecté par l'atteinte hépatique.

C. TAUX DU COMPLEMENT TOTAL ET ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES.

Dans quelques cas, une consommation immunologique pourrait expliquer l'abaissement du complément sérique, en particulier lorsque celui-ci s'accompagne d'un pouvoir anti-complémentaire très élevé, de la présence d'anticorps anti-nucléaires, ou des deux à la fois. En effet, les fonctions hépatiques ne sont pas plus altérées chez ces malades, en dépit de l'hypocomplémentémie généralement observée.

La part respective de l'un ou de l autre de ces deux mécanisme n'a cependant pu être établie de façon formelle chez ceux de nos malades dont le complément sérique était diminué (avec ou sans anomalies immunologiques). Un nombre de cas supérieur aurait été nécessaire pour fixer ces résultats d'une façon plus précise.

D. VARIATIONS RESPECTIVES DU POUVOIR ANTI-COMPLEMENTAIRE, DES TAUX DE COMPLEMENT TOTAL ET DES TAUX DE GAMMA-GLOBULINES.

La relation inverse globale observée, d'une part entre le taux de gamma-globulines, celui du complément total et de ses composants ; d'autre part entre le taux de gamma-globulines et les résultats des tests de la fonction de

synthèse hépatique, est très discutable. On peut cependant remarquer que BERT et coll. (9) ont signalé l'existence d'une telle relation chez 10 de leurs 18 malades atteints de cirrhose éthylique, c'est-à-dire dans un groupe homogène.

L'absence de corrélation significative : positive entre le taux des gamma-globulines et le pouvoir anti-complémentaire ; négative entre le taux du complément total et le pouvoir anti-complémentaire, est un argument contre l'hypothèse d'une consommation immunologique de complément dans la majorité des cas étudiés ici.

Sur un plan plus général, l'élévation simultanée et harmonieuse des composants du complément au cours des états inflammatoires avec hypercomplémentémie suggère l'existence d'un mécanisme commun, éventuellement hormonal, agissant sur la synthèse de ces composants en des sites cellulaires très différents, tels que le foie pour C_4, C_2 et C_3 ; et l'intestin pour C_1.

Tels sont, brièvement exposés, les résultats de notre étude personnelle. Comme nous l'avons dit, le nombre de malades examinés a été relativement restreint, en particulier dans certaines catégories (hépatites virales, hépatites chroniques actives). Afin de mieux préciser encore les conclusions qui se dégagent de ce travail, il serait utile :

- d'étendre ces études à un plus grand nombre de cas, notamment pour comparer les fonctions de synthèse hépatique chez des malades hypocomplémentémiques, avec ou sans anomalies immunologiques associées.

- de faire des prélèvements itératifs chez les mêmes malades pour suivre l'évolution du taux de complément sérique et de ses composants, conjointement à celle des fonctions de synthèse hépatique ou d'autres facteurs.

La mise au point de méthodes permettant d'explorer, de façon précise et reproductible, le métabolisme de composants du complément, résoudrait bien entendu tous ces problèmes.

C O N C L U S I O N S

1. Chez 53 malades atteints d'affections hépatiques diverses (hépatites virales, cirrhoses éthyliques et non éthyliques, hépatites chroniques actives, ...) le taux du complément sérique total était élevé 28 fois, normal 12 fois, abaissé 13 fois.

2. Les taux de C_4, C_2 et C3 variaient généralement dans le même sens que celui du complément total.

3. Des corrélations globales significatives ont été démontrées, en particulier :

   a) entre les taux de C_4 et ceux des facteurs de coagulation (facteurs II, V, VII, X).

   b) entre les taux de C_2 et ceux du fibrinogène.

   c) entre les taux de C_3 et ceux de l'albumine et des facteurs de coagulation (fibrinogène, facteurs II, V, VII, X).

4. Dans la majorité des cas où existait un abaissement du complément sérique, celui-ci paraissait relever d'un défaut de synthèse hépatique et non d'une consommation immunologique de complément.

5. Une telle consommation était cependant très probable dans les 8 cas qui présentaient les anomalies immunologiques suivantes : présence de facteurs anti-nucléaires à un taux supérieur ou égal au 1/10me, pouvoir anti-complémentaire du sérum très élevé, ou les deux à la fois.

6. Les résultats apportés par cette étude soulignent donc le rôle primordial du foie dans l'élaboration de plusieurs composants du complément "in vivo" : C_4, C_2 et C_3 en particulier.

B I B L I O G R A P H I E

1. ADENOLFI, R., GARDNER, B., WOOD, C.B.S. : Ontogenesis of two components of human complement : β_{1E} and β_{1C-1A}-globulins. Nature (London) 1968, 219, 189-191.

2. ALPER, C.A., JOHNSON, A.M., BIRTCH, A.G., MOORE, F.D. : Human C'_3 : evidence for the liver as the primary site of synthesis. Science 1969, 163, 286-288.

3. ALPERT, E., COSTON, R.L., SCHUR, P.H. : Arthritis associated with hepatitis : complement component studies. Arthr. Rheum. 1970, 13, 30[illegible] (Abstract).

4. ALPERT, E., ISSELBACHER, K.J., SCHUR, P.H. : The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis. New Engl. J. Med. 1971, 285, 185-189.

5. ASHERSON, G.L. : Serum complement levels in systemic lupus erythematosus and other diseases. Austr. Ann. Med. 1960, 9, 57-63.

6. ASOFSKY, R., THORBECKE, G.J. : Sites of formation of immunoglobulins and of a component of C'_3. II. Production of immunoelectrophoretically identified serum proteins by human and monkey tissues in vitro. J. Exp. Med. 1961, 114, 471-483.

7. ATRA, E., PELTIER, A., ESTES, D. : Détection des facteurs antigammaglobuliniques (facteurs rhumatoïdes) sériques par immunofluorescence. I. Description de la méthode et résultats cliniques. Path. Biol. 1972, 20, 175-180.

8. BARNHART, M.I. : Cellular site for prothrombin synthesis. Am. J. Physiol., 1960, 199, 360-366.

9. BERT, J.M., BALMES, J.L., DUBOIS, J.B., SERROU, B., GIRARD, C., ROMIEU, C. : Profil immunologique du cirrhotique éthylique : premiers résultats. Nouv. Presse Méd. 1972, 1, 396.

10. CHANDRA, R.K. : Immunological picture in Indian childhood cirrhosis. Lancet, 1970, 1, 537-540.

11. COLTEN, H.R. : Ontogeny of the human complement system : in vitro biosynthesis of individual complement components by fetal tissues. J. Clin. Invest. 1972, 51, 725-730.

12. COLTEN, H.R., GORDON, J.M., BORSOS, T., RAPP, H.J. : Synthesis of the first component of human complement in vitro. J. Exp. Med. 1968, 128, 595-604.

13. COLTEN, H.R., GORDON, J.M., RAPP, H.J., BORSOS, T. : Synthesis of the first component of guinea-pig complement by columnar epithelial cells of the small intestine. J. Immunol. 1968, 100, 788-792.

14. COLTEN, H.R., WHYATT, H.K. : Biosynthesis of serum complement. In : Proceedings of the fifth International Symposium on biological activities of complement. 1971, Bâle, S. Karger, pp. 244-255.

15. COLTEN, H.R., FRANK, M.M. : Biosynthesis of the second (C_2) and fourth (C_4) components of complement in vitro by tissues isolated from guinea-pig with genetically determined C_4 deficiency. Immunology (London), 1972, 22, 991-999.

16. DODDS, W.J. : Storage, release and synthesis of coagulation factors in isolated perfused organs. Am. J. Physiol. 1969, 217, 879-883.

17. DODDS, W.J., RAYMOND, S.L., MOYNIHAN, A.C., FENTON II, J.W. : Independent stimulators regulating the production of coagulation factors VIII and IX in perfused spleens. J. Lab. Clin. Med. 1972, 79, 770-777.

18. DUDLEY, F.J., FOX, R.A., SHERLOCK, S. : Relationship of hepatitis-associated antigen (HAA) to acute and chronic liver injury. Lancet, 1971, 2, 1-3

19. DUDLEY, F.J., SCHEUER, P.J., SHERLOCK, S. : Natural history of hepatitis-associeted antigen-positive liver disease. Lancet 1972, 2, 1388-1393.

20. FINLAYSON, N.D.C., KROHN, K., FAUCONNET, M.H., ANDERSON, K.E. : Significance of serum complement levels in chronic liver diseases. Gastroenterology 1972, 63, 653-659.

21. FOX, R.A., DUDLEY, F.J., SHERLOCK, S. : The serum concentration of the third component of complement, β_{1C}/β_{1A}, in liver disease. Gut, 1971, 12, 574-578.

22. FRANZINI, P., CHIRICO, M. : Studio del complementare del siero nelle emopatie. Policlinico Sez. Med. 1955, 62, 65-74.

23. GITLIN, D., BIASUCCI, A. : Development of γG, γA, γM, β_{1C}/β_{1A}, C'_1-esterase inhibitor, ceruloplasmin , transferrin , hemopexin, haptoglobulin, fibrinogen, plasminogen, α_1-antitrypsin, orosomucoid, β-lipoprotein, α_2-macroglobulin and prealbumin in the human conceptus. J. Clin. Invest. 1969, 48, 1433-1446.

24. GORDON, P. : Complement activity in the eviscerate rat. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1955, 89, 607-608.

25. GRIECO, M.H., CAPRA, J.D., PADERON, H. : Reduced serum $\beta_{1C/1A}$-globulin levels in extrarenal diseases. Am. J. Med. 1971, 51, 340-345.

26. GROB, P.J., JEMELKA, H.J. : Faecal S.H. (Australia) antigen in acute hepatitis. Lancet 1971, 1, 206-208.

27. GROB, P.J., JEMELKA, H.J., MÜLLER, J.W. : β_{1A} and S.H. antigen in chronic hepatitis. Gastroenterology 1971, 61, 91-95.

28. GUARDIA, J.M., MARTINEZ-VAZQUEZ, J.M., MARSAL, J., FERRAGUT, A., BACARDI, R. : Les complexes immuns au cours des hépatites virales. L'hépatite fulminante. Nouv. Presse Méd. 1972, 1, 1763-1768.

29. GUIMBRETIERE, J., AUDRAN, R. : Le complément dans les cirrhoses. Transfusion (Paris) 1960, 3, 35-45.

30. HAMASHIMA, Y., HARTER, J.G., COONS, A.H. : The localization of albumin and fibrinogen in human liver cells. J. Cell. Biol. 1964, 20, 271-279.

31. HOCHWALD, G.M., THORBECKE, G.J., ASOFSKY, R. : Sites of formation of immune globulins and of a component of C'_3. I. A new technique for the demonstration of the synthesis of individual serum proteins by tissues in vitro. J. Exp. Med. 1961, 114, 459-470.

32. INAI, S., FUJIKAWA, K., NAGAKI, K., TAKAHASHI, H., OZONO, N., ISHIDA, S. : Serum level of the fourth component of complement in various diseases. Biken J., 1967, 10, 65-87.

33. JENSEN, J.A. : In vitro synthesis of C'_4 by guinea-pig liver. Fed. Proc. 1969, 28, 497 (Abstract).

34. JOHNSON, A.M., ALPER, C.A., ROSEN, F.S., CRAIG, J.M. : Immunofluorescent hepatic localization of complement proteins : evidence for a biosynthetic defect in hereditary angioneurotic edema (H.A.N.E.). J. Clin. Invest. 1971, 50, 50a.

35. JOHNSON, A.M., ALPER, C.A., ROSEN, F.S., CRAIG, J.M. : C_1^--inhibitor : evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary angioneurotic edema. Science 1971, 173, 553-554.

36. JORDAN, F.L.J. : The significance of the complement test in liver diseases with jaundice. Acta Med. Scand. 1953, 144, 268-274.

37. KABOTH, U., ARNOLD, R. : β_{1A}-globulin bei Leberkranken. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1969, 75, 339-342.

38. KOURILSKY O., PELTIER, A., de SEZE, S. : L'abaissement du complément sérique en pathologie. Etude de 50 cas. Nouv. Presse Méd. 1972, 1, 1883-1888.

39. KOSMIDIS, J.C., LEADER-WILLIAMS, L.K. : Complement levels in acute infectious hepatitis and serum hepatitis. Clin. Exp. Immunol. 1972, 11, 31-35.

40. LEROY, C.J., PELTIER, A. : Etudes sur le mécanisme de la baisse du taux de complément dans le liquide synovial au cours de la polyarthrite rhumatoïde. III. Consommations quantitatives comparées du complément total et de ses deux premiers composants (C_1 et C_2) au cours de réactions antigène-anticorps. Path. Biol. 1972, 20, 993-999.

41. LITTLETON, C., KESSLER, D., BURKHOLDER, P.M. : Cellular basis for synthesis of the fourth component of guinea-pig complement as determined by a hemolytic plaque technique. Immunology (London), 1970, 18, 693-704.

42. McGILVERY, R.W. : Biochemistry, a functional approach. 1 vol. Philadelphie, W.B. Saunders, 1970, p. 592.

43. MACLACHLAN, M.J., RODNAN, G.P., COOPER, W.M., FENNELL, R.H. : Chronic active ("lupoid") hepatitis. A clinical, serological, and pathological study of 20 patients. Ann. Intern., Med., 1965, 62, 425-462.

44. MANDEL, E.E., LANGE, K. : Serum complement in hepatobiliary diseases. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1955, 90, 606-608.

45. MARTINEZ-VAZQUEZ, J.M., GUARDIA, J., BACARDI, R., CARRERA, M., FERRAGUT, A. : Les immuns complexes dans les hépatites chroniques. Nouv. Presse Méd. 1972, 1, 2031-2034.

46. MATTII, R., AMBRUS, J.L., SOKAL, J.E., MINK, I. : Production of members of the blood coagulation and fibrinolysin system by the isolated perfused liver. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1964, 116, 69-72.

47. MILLER, L.L., BALE, W.F. : Synthesis of all plasma protein fractions except gamma-globulins by the liver. The use of zone electrophoresis and lysine ε - C^{14} to define the plasma proteins synthetized by the isolated perfused liver. J. Exp. Med. 1954, 99, 125-131.

48. MILLER, L.L., HANAVAN, H.R., TITTHASIRI, N., CHOWDHURY, A. : Dominant role of the liver in biosynthesis of the plasma proteins with special reference to the plasma muco-proteins (seromucoid), ceruloplasmin, and fibrinogen. Advances in Chemistry series 1964, 44, 17-40.

49. MUELLER-ECKHARDT, C., KRETZSCHMAR, G., KÜHN, H.A. : Untersuchungen zur Bedentung des β_{1C}/β_{1A}-gehaltes im Serum von Patienten mit Sog. "lupoider" Hepatitis. Klin. Wschs. 1970, 48, 491-493.

50. OLSON, J.P., MILLER, L.L., TROUP, S.B. : Synthesis of clotting factors by the isolated perfused liver. J. Clin. Invest. 1966, 45, 690-701.

51. ONION, D.K., CRUMPACKER, C.S., GILLILAND, B.C. : Arthritis of hepatitis associated with Australia antigen. Ann. Intern. Med. 1971, 75, 29-33.

52. PAGALTOS, A.P., SMITH, M.G.M., EDDLESTON, A.L.W.F., WILLIAMS, R. : Total haemolytic complement after liver transplantation and in liver disease. Transplantation 1972, 14, 41-46.

53. PELTIER, A. : Le système complémentaire. Path. Biol. 1972, 20, 1013-1039.

54. PELTIER, A., COSTE, F., DELBARRE, F. : Etudes sur le complément hémolytique dans certaines maladies ostéo-articulaires. Presse Méd. 1966, 74, 1523-1528.

55. PELTIER, A.P., VIAL, M.C., de SEZE, S. : Etudes sur le mécanisme de la baisse du taux de complément dans le liquide synovial au cours de la polyarthrite rhumatoïde. I. Variations respectives des taux de C'_1, C'_4, C'_2 et C'_3 et des taux de complément total. Path. Biol. 1970, 18, 959-967.

56. PELTIER, A.P., VIAL, M.C., LEROY, C., de SEZE, S. : Etudes sur le mécanisme de la baisse du taux de complément dans le liquide synovial au cours de la polyarthrite rhumatoïde. II. Démonstration d'un pouvoir anti-complémentaire anormal dans les liquides synoviaux rhumatoïdes. Path. Biol. 1970, 18, 969-974.

57. PETZ, L.D. : Variable mechanisms for low serum-complement in liver disease. Lancet, 1971, 2, 1033-1034.

58. PETZ, L.D., LETSKY, E.A., FUDENBERG, H.H., MULLER-EBERHARD, H.J. : The in vivo metabolim of the third component of complement (C_3) in human disease. Clin. Res. 1969, 17, 123 (Abstract).

59. PRYDZ, H., Studies on proconvertin (factor VII). V. Biosynthesis in suspension cultures of rat liver cells. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1964, 16, 540-548.

60. RAPAPORT, S.I., AMES, S.B., MIKKELSEN, S., GOODMAN, J.R. : Plasma clotting factors in chronic hepatocellular disease. New Engl. J. Med. 1960, 263, 278-282.

61. RICE, C.E. : Relative effects of various agents on complement and antibody production. I. J. Immunol. 1954, 73, 375-381.

62. RICE, C.E., BOULANGER, P., PLUMMER, P.J.G. : Parallel studies of complement and coagulation. IV. Effect of carbon tetrachlorid. Canad. J. Med. Sci. 1951, 29, 48-58.

63. RICE, C.E., BOULANGER, P., PLUMMER, P.J.G., ANNAU, E. : Parallel studies of complement and coagulation. VII. The effects of ethionine. J. Immunol. 1952, 68, 673-686.

64. RICE, C.E., BOULANGER, P., PLUMMER, P.J.G., ANNAU, E. : Parallel studies of complement and coagulation. IX. The effects of methionine, choline and cystine on the changes induced by ethionine. Canad. J. Med. Sci. 1953, 31, 343-357.

65. ROMMEL, F.A., GOLDLUST, M.B., BANCROFT, F.C., MAYER, M.M., TASHJIAN, Jr, A.H. : Synthesis of the ninth component of complement by a clonal strain of rat hepatoma cells. J. Immunol. 1970, 105, 396-403.

66. ROTHER, U.A., THORBECKE, G.J., STECHER-LEVIN, V.J., HURLEMANN, J., ROTHER, K.O. : Formation of C_6 by rabbit liver tissue in vitro. Immunology (London) 1968, 14, 649-655.

67. RUBIN, D., BORSOS, T., RAPP, H.J., COLTEN, H.R. : Synthesis of the second component of guinea-pig complement. J. Immunol. 1971, 106, 295-303.

68. RUGSTAD, H.E., PRYDZ, H., JOHANSSON, B. : Synthesis of coagulation factors by a clonal strain of rat hepatoma cells. Exp. Cell. Res. 1972, 71, 41-44.

69. SCHUR, P.H., AUSTEN, K.F. : Complement in the rheumatic diseases. Bulletin on the rheumatic Diseases 1971-1972 series, 22, 666-673.

70. SHERLOCK, S. : The immunology of liver disease. Am. J. Med. 1970, 49, 693-706.

71. SHULMAN, N.R., BARKER, L.F. : Virus-like antigen, antibody, and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation. Science 1969, 165, 304-306.

72. SIBOO, R., VAS, S.I. : Studies on in vitro antibody production. III. Production of complement. Canad. J. Microbiol. 1965, 11, 415-425.

73. SOULIER, J.P. : Complément et properdine. Rev. fr. Etud. Clin. Biol. 1956, 1, 443-465.

74. STECHER, V.J., MORSE, J.H., THORBECKE, G.J. : Sites of production of primate serum proteins associated with the complement system. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1967, 124, 433-438.

75. STECHER, V.J., THORBECKE, G.J. : Sites of synthesis of serum proteins. I. Serum proteins produced by macrophages in vitro. J. Immunol. 1967, 99, 643-652.

76. STECHER, V.J., THORBECKE, G.J. : Sites of synthesis of serum proteins. III. Production of β_{1C}, β_{1E}, and transferrin by primate and rodent cell lines. J. Immunol. 1967, 99, 660-668.

77. THORBECKE, G.J., HOCHWALD, G.M., VAN FURTH, R., MULLER-EBERHARD, H.J. JACOBSON, E.B. : Problems in determining the sites of synthesis of complement components. In : Ciba Foundation Symposium on Complement, edited by G.E.W. Wolstenholme and Julie Knight, London, J. et A. Churchill, 1965, pp. 99-119.

78. TORISU, M., YOKOYAMA, T., KOHLER, P.F., DURST, A.L., MARTINEAU, G., SCHROTER, G., AMEMIYA, H., GROTH, C.G., STARZL, T.E. : Serum complement after orthotopic transplantation of the human liver. Clin. Exp. Immunol. 1972, 12, 21-30.

79. TOWNES, A.S. : Complement levels in disease. Johns Hopkins Med. J. 1967, 120, 337-343.

80. WEBSTER, W.P., ZUKOSKI, C.F., HUTCHIN, P., REDDICK, R.L., MANDEL, S.R PENICK, G.D. : Plasma factor VIII synthesis and control revealed by canine organ transplantation. Am. J. Physiol. 1971, 220, 1147-1154.

81. WEST, C.D., NORTHWAY, J.D., DAVIS, N.C. : Serum levels of beta 1C-globulin, a complement component, in the nephritides, lipoid nephrosis and other conditions. J. Clin. Invest. 1966, 43, 1507-1517.

82. WHYATT, H.V., COLTEN, H.R., BORSOS, T. : Production of the second (C_2) and fourth (C_4) components of guinea-pig complement by single peritoneal exsudate cells : evidence that one cell may produce both components. Fed. Proc. 1971, 30, 355 (Abstract).

Vu, le Président de Thèse

Pr. Jacques CAROLI

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. Jean LOYGUE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET